

Liečivo hydrokortizón (Alkindi) na substitučnú liečbu adrenokortikálnej insuficiencie u dojčiat a detí do 12 rokov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

31544, 31547, 31548

ATC skupina:

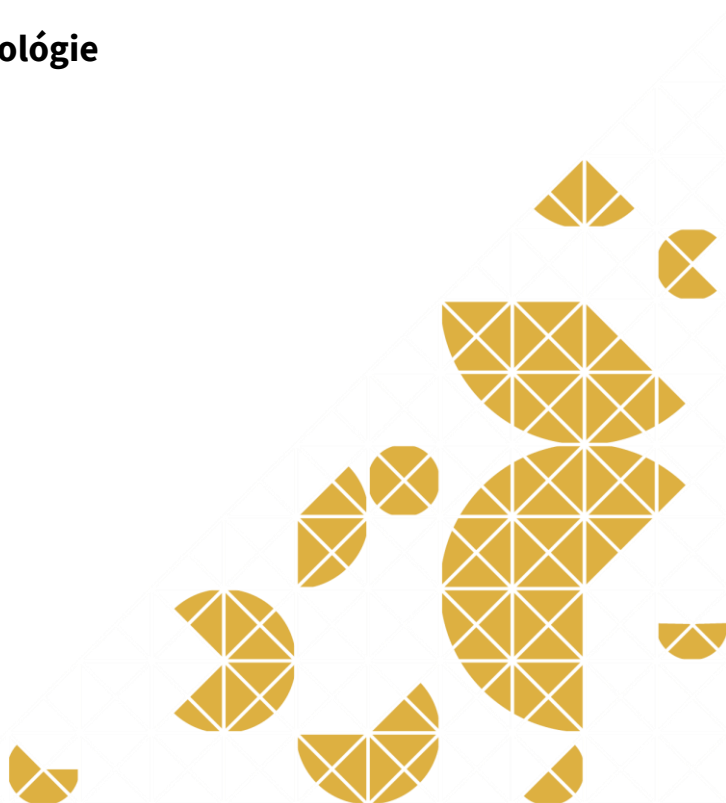
H02AB09

ŠÚKL kód:

7484C, 7485C, 7486C

Publikované dňa:

17.12.2024

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL107

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	16
3.5. Registrácia technológie (A0020)	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	20
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	22
4.4. Výsledky bezpečnosti	23
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	32
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR	32
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	35
7.1. Etická analýza	35
7.2. Organizačné aspekty	36
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	36
7.4. Právne aspekty	37
8. Zdroje	39
9. Apendix	41
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	41
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	41

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	20
Tabuľka 3: Výsledky dotazníka o chuťových vlastnostiach lieku Alkindi (Infacort 003)	22
Tabuľka 4: Prehľad všetkých TEAEs podľa ich závažnosti a intenzity v štúdií Infacort 004.....	23
Tabuľka 5: Prehľad TEAEs podľa ich typu v štúdií Infacort 004	23
Tabuľka 6: Prehľad závislosti utilít od formy a/alebo spôsobu podania liečiva	27
Tabuľka 7: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	30
Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	30
Tabuľka 9: Odhadovaný počet liečených pacientov v rámci jednotlivých rokov podľa NIHO	33
Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (nastavenie NIHO a alternatívny scenár)	33
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na obdobia (nastavenie NIHO a alternatívny scenár)	34

Obrázky

Obrázok 1: Priemerné hodnoty koncentrácie kortizolu v sére po podaní lieku Alkindi a tabletového hydrokortizónu	21
---	----

Použité skratky

17-OHP	17-hydroxyprogesterón, z angl. 17-hydroxyprogesteron
AI	adrenálna insuficiencia, z angl. adrenal insufficiency
BIA	analýza dopadu na rozpočet, z angl. budget impact analysis
BMI	index telesnej hmotnosti, z angl. body mass index
BSA	plocha povrchu tela, z angl. body surface area
CAH	kongenitálna hyperplázia nadobličiek, z angl. congenital adrenal hyperplasia
C-CAH	klasická CAH, z angl. classic CAH
DR	držiteľ registrácie
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
CHMP	komisia pre humánne lieky, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. incremental cost-utility ratio
IO	indikačné obmedzenie
IQWiG	z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LSCMMG	z angl. Lancashire & South Cumbria Medicines Management Group
NBS	novorodenecký skrining, z angl. newborn screening
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele, z angl. population, intervention, comparator, outcomes
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. quality-adjusted life years
RDI	relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intensity
RR	pomer rizík, z angl. risk ratio
SD	smerodajná odchýlka, z angl. standard deviation
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. summary of product characteristic
SV-CAH	jednoduchá virilizujúca CAH, z angl. simple virilizing CAH
SW-CAH	CAH so stratou soli, z angl. salt wasting CAH
ŠDL	štandardná dávka lieku
ŠUSR	Štatistický úrad SR
TEAEs	nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe, z angl. treatment-emergent adverse events
TOT	zotrvanie na liečbe, z angl. time on treatment
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Alkindi (hydrokortizón) v indikácii substitučná liečba adrenokortikálnej insuficiencie u dočiat a detí (od narodenia do < 12 rokov), **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € / ■■■ € / ■■■ €** za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg / 1 mg / 2 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti úhrade navrhovanej DR 14,80 € / 29,60 € / 59,20 € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg / 1 mg / 2 mg. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. iba v situácii, ak doplatok pacienta v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) bude nulový. Pokiaľ by DR požadoval nastavenie iného doplatku, súčet dohodnutej úhrady a doplatku môže byť maximálne vo výškach zvýraznených vyššie (viac v časti Odôvodnenie).

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených úhradách spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR navyše adekvátne dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu (nad rámec nákladovo-efektívnej úhrady).

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Adrenálna insuficiencia je stav, pri ktorom nadobličky produkujú nedostatočné množstvo steroidných hormónov, čo vedie k deficiencii glukokortikoidov (predovšetkým kortizolu) a niekedy aj mineralokortikoidov (predovšetkým aldosterónu). Najčastejšou príčinou adrenálnej insuficiencie u detí je kongenitálna adrenálna hyperplázia. K diagnostike kongenitálnej adrenálnej hyperplázie dochádza vo väčšine prípadov v novorodeneckom období. Cieľom liečby je znížiť dôsledky nedostatku kortizolu a mineralokortikoidov a zároveň znížiť nadmernú sekréciu androgénov. Pacienti dostávajú celoživotnú substitučnú liečbu glukokortikoidmi, pričom hydrokortizón je liečbou prvej voľby v detskom veku.

Pre deti sa na liečbu adrenálnej insuficiencie využíva tabletový hydrokortizón v sile 10 mg v jednej tablete. Keďže dávkovanie závisí od individuálnych potrieb pacienta a od povrchu tela, tabletový hydrokortizón detským pacientom delia a následne dávkujú rodičia, alebo sú individualizované dávky hydrokortizónu pripravované v lekárnach, ktoré tieto liečivé prípravky dispensarizujú. Delenie a drvenie tabletového hydrokortizónu je spojené s nepresným dávkovaním, a to najmä pokiaľ sú jednotlivé dávky pripravované mimo lekárne. Drvený tabletový hydrokortizón má navyše horkú chuť, čo môže robiť jeho podávanie deťom náročnejším.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **Alkindi** = granulát v kapsulách na otváranie
- Komparátorom je:
 - **tabletový hydrokortizón**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liek Alkindi je biologicky ekvivalentný s tabletovým hydrokortizónom. Predpokladaný prínos lieku Alkindi spočíva v jeho presnejšom a pohodlnejšom dávkovaní v porovnaní s tabletovým hydrokortizónom. V ostatných aspektoch považujeme účinnosť Alkindi a tabletového hydrokortizónu za rovnakú.**
- Identifikovali sme tri relevantné štúdie pre hodnotenie klinického prínosu:
 - Infacort 002 (čiastočne randomizovaná štúdia zameraná na zhodnotenie farmakokinetiky a biologickej dostupnosti lieku Alkindi v porovnaní s tabletovým hydrokortizónom u zdravých dospelých osôb),

- Infacort 003 (jednoramenná štúdia zameraná na preukázanie signifikantnej absorpcie hydrokortizónu z lieku Alkindi, ako aj jeho bezpečnosti, znášanlivosti a chuťových vlastností u pediatrických pacientov, ktorí majú skúsenosti s užívaním tabletového hydrokortizónu),
 - Infacort 004 (dlhodobá jednoramenná štúdia zameraná na vyhodnotenie dlhodoobej bezpečnosti lieku Alkindi u pediatrických pacientov).
- **Liek Alkindi preukázal bioekvivalenciu s tabletovým hydrokortizónom v klinickej štúdií Infacort 002.** Na základe výsledkov klinických štúdií predložených DR **predpokladáme prínos lieku Alkindi v presnejšom a pohodlnejšom podávaní dávok pacientom**, čo môže mať pozitívny efekt aj na výsledky liečby. Predpoklad pozitívneho efektu v rámci výsledkov liečby je však spojený s neistotou, keďže nie je podložený priamymi, alebo nepriamymi porovnaniami lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom, ale iba dátami z verejne dostupných publikácií pojednávajúcich o optimalizácii dávkovania liečiva hydrokortizónu u pacientov s adrenálnou insuficienciou, alebo inými endokrinnými ochoreniami (tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 4.4 - Administrácia a škoda na zdraví pacienta). **V ostatných aspektoch považujeme účinnosť Alkindi a tabletového hydrokortizónu za rovnakú.**
 - Väčšina z pacientov, ktorí dostali jednu dávku lieku Alkindi v rámci štúdie Infacort 003, pozitívne vnímala jeho jednoduché prehĺtanie (82 %) a chuťové vlastnosti (65 %) a preferovala jeho užívanie pred tabletovým hydrokortizónom (95 %).
 - Európska lieková agentúra v hodnotiacej správe k lieku Alkindi uvádza, že hoci sa tabletový hydrokortizón v pediatrickej populácii využíva už mnoho desaťročí, stále chýbajú relevantné klinické dáta o jeho dlhodobom používaní. Dlhodobé podávanie lieku Alkindi skúma jedna z klinických štúdií reportovaných v hodnotení (Infacort 004) na vzorke 18 pacientov. Okrem nízkeho počtu pacientov je limitáciou jednoramenný dizajn, ktorý mohol ovplyvniť subjektívne hodnotené parametre reportované samotnými pacientmi (bezpečnosť a chuť).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Alkindi pri požadovanej výške úhrady 14,80 €/29,60 €/59,20 € za balenie lieku 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg granulát v kapsulách na otváranie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol liek Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu ICUR vo výške 40,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2025 je 45,3-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje liek Alkindi ICUR voči tabletovému hydrokortizónu vo výške 151,1-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote 45,3-tisíc/QALY. Liek Alkindi dosahuje prínos voči tabletovému hydrokortizónu ■■■ QALY pri výške inkrementálnych nákladov ■■■-tisíc €.

Aby bol liek nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € / ■■■ € / ■■■ € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg.

Táto úhrada spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti pokiaľ bude splnená podmienka, že pacienti v ZKL nevznikne doplatok, teda maximálna úhrada zdravotnej poisťovne (UZP) uvedená v ZKL bude zhodná s maximálnou cenou vo verejnej lekárni. Pokiaľ by DR požadoval nastavenie iného doplatku, súčet dohodnutej úhrady a doplatku môže byť maximálne vo vyššie uvedených zvyraznených výškach.

- DR v žiadosti navrhol, aby rozdiel medzi požadovanou úhradou a maximálnou cenou vo verejnej lekárni pokryli pacienti cez doplatok. Podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. sa však na zásadnú časť pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie lieku Alkindi bude vzťahovať znížený limit spoluúčasti, pričom doplatky za deti vo veku do 6 rokov, ktoré tvoria väčšiu časť liečenej populácie, budú v plnej výške hradené zdravotnou poisťovňou. U detí vo veku 6 – 12 rokov sa dá predpokladať, že časť z nich bude držiteľom preukazu fyzickej osoby s ťažkým zdravotným postihnutím a preto sa na ne bude tiež vzťahovať znížený limit spoluúčasti. Reálna úhrada zdravotných poisťovní by tak bola výrazne vyššia než dohodnutá úhrada, a to s vysokým rizikom, že by vo výsledku liek Alkindi nespĺnil kritériá nákladovej efektívnosti. Podmienka nulového doplatku je konzervatívna a spojená s pozitívnou neistotou, keďže predpokladá, že limit spoluúčasti predstavuje 0 € u všetkých pacientov spĺňajúcich navrhované indikačné obmedzenie.

- **Výsledok hodnotenia je spojený s vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR navyše adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu (nad rámec nákladovo-efektívnej úhrady). Hlavným zdrojom neistoty je modelovanie zníženej kvality života spojenej s formou podávania komparátora. Informatívne uvádzame, že ak by rozdiel v kvalite života nebol akceptovaný (išlo by o analýzu minimalizácie nákladov), pre splnenie nákladovej efektívnosti pri nulovom doplatku pacienta by bola maximálna úhrada ■■■ €/■■■ €/■■■ € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:
 - Nastavenie všetkých pomerov rizík porovnávajúcich klinickú účinnosť lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom na základe odpovedí z Delphi panelu na 1 (-93,1-tisíc €/QALY),
 - Zmena podielu pacientov vo veku 6 - 12 rokov, ktorí sú liečení liekom Alkindi na 100 % (-71,5-tisíc €/QALY).
 - Zmena dávkovania intervencie aj komparátora (-25,8-tisíc €/QALY),
 - Úprava zapracovania poklesu utilít so stúpajúcim vekom podľa Ara a Brazier, 2010 (+2,9-tisíc €/QALY),
 - Zahrnutie odpadu do ramena intervencie aj komparátora (-0,1-tisíc €/QALY),
 - Zahrnutie disutilít spojené s podávaním komparátora (neovplyvňuje inkrementálne náklady a znižuje inkrementálne QALY o ■■■),
 - Zmena pomeru mužov a žien (zanedbateľný vplyv),
 - Aktualizovanie úmrtnostných tabuliek (zanedbateľný vplyv),
 - Odstránenie multiplikátorov, ktoré duplicitne znižujú kvalitu života (nulový vplyv – vypnutie tohto nastavenia má vplyv len v kombinácii s vypnutím ďalších nastavení).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške ■■■-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Alkindi vo výške ■■■-tisíc €.** Odhad dopadu na rozpočet vychádza z predpokladu, že doplatok pacienta v ZKL bude nulový.
- Nakoľko DR vo svojej žiadosti požaduje doplatok pacienta, pripravili sme aj alternatívny scenár dopadu na rozpočet. Alternatívny scenár NIHO vychádza z predpokladu, že by bol zachovaný návrh maximálnej ceny vo verejnej lekární 33,71 €/ 64,17 €/ 124,60 € za liek Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg, ktorý DR uvádza v rámci svojej žiadosti, pričom rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekární a nákladovo-efektívnou úhradou podľa NIHO by bol plne hrazený vo forme doplatku pacienta. **Pri alternatívnom scenári odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liečbu liekom Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške ■■■-tisíc € a čistý dopad liečby liekom Alkindi vo výške ■■■-tisíc €.** Alternatívny scenár predpokladá, že všetci pacienti užívajúci liek Alkindi majú limit spoluúčasti 0 €, a tak aj rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekární a nákladovo-efektívnou úhradou NIHO bude hrazený zdravotnou poisťovňou (tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 5.2.2).
- **Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou,** ktorá vyplýva najmä z neznámeho podielu pacientov v skupine 6 – 12 rokov, ale aj z neistého odhadu cieľovej populácie a vývoja penetrácie trhu liekom Alkindi.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo-neeefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.01.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.02.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Vydanie NIHO hodnotenia	17.12.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	139 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	321 dní

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva hydrokortizón (Alkindi) v porovnaní s relevantnými komparátormi u dojčiat a detí do 12 rokov s adrenokortikálnou insuficienciou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía hydrokortizón (Alkindi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva hydrokortizón (Alkindi)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adrenokortikálna insuficiencia • MKCH-10²: E25.00, E25.01, E25.08, E23.0, E27.1, E89.6 <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substitučná liečba adrenokortikálnej insuficiencie u dojčiat, detí a dospelých (od narodenia do < 18 rokov). <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liek Alkindi je indikovaný na substitučnú liečbu adrenokortikálnej insuficiencie u dojčiat a detí (od narodenia do < 12 rokov).
Intervencia (z angl. Intervention)	Hydrokortizón, granulát v kapsulách na otváranie 0,5 mg/1 mg/2 mg (Alkindi)
Komparátor (z angl. Control)	Hydrokortizón, tbl 10 mg
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežitie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinické zhodnotenie rýchlosti rastu, telesnej hmotnosti, krvného tlaku a únavy • Prevenia inzulínovej rezistencie a diabetu • Prevenia adrenálnych kríz <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie • Chuťové vlastnosti lieku
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 • Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (IQWiG⁵).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií (LSCMMG⁶), nemocníc a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 29.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 13.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

⁵ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁶ LSCMMG z angl. Lancashire & South Cumbria Medicines Management Group

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku

vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných verejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Adrenálna insuficiencia (AI, z angl. adrenal insufficiency) je stav, pri ktorom nadobličky produkujú nedostatočné množstvo steroidných hormónov, čo vedie k deficiencii glukokortikoidov (predovšetkým kortizolu) a niekedy aj mineralokortikoidov (predovšetkým aldosterónu). Najčastejšou príčinou AI u detí je kongenitálna hyperplázia nadobličiek (CAH, z angl. congenital adrenal hyperplasia), ktorá sa vo všeobecnosti sa považuje za primárnu AI. CAH je genetická autozomálne recesívna porucha, v dôsledku ktorej dochádza k nedostatku kľúčových enzýmov podieľajúcich sa na syntéze kortizolu.

Klasická CAH (C-CAH, z angl. classic CAH) je genetický defekt dostatočne závažný na to, aby spôsobil nedostatok kortizolu. C-CAH možno ďalej rozdeliť na CAH so stratou soli (SW-CAH, z angl. salt wasting CAH) a jednoduchú virilizujúcu CAH (SV-CAH, z angl. simple virilising), pričom obe formy C-CAH sú liečené substitučnými steroidmi.

Závažnosť a symptómy [1]

Pri C-CAH (SW-CAH aj SV-CAH) vedie prenatálna expozícia androgénom v kritických štádiách sexuálneho vývoja plodu k virilizácii vonkajších genitálií dievčat. Chlapci s C-CAH sa zvyčajne nerodia s nejednoznačnými genitáliami. U detí so SW-CAH produkujú nadobličky nedostatočné množstvo aldosterónu, čo vedie k nedostatočnej reabsorpcii sodíka a strate veľkého množstva soli, ako aj k nedostatku kortizolu a nadbytku androgénov. Príznaky spojené so stratou soli sú zlý príjem potravy, strata hmotnosti, neprospievanie, vracanie, hnačka, dehydratácia, hypotenzia, hyponatrémia, arytmie, hypoglykémia a hyperkalemická metabolická acidóza, ktorá môže prechádzať do adrenálnej krízy. Adrenálna kríza je typ šoku u dojčiat, ktorý môže zahŕňať zmätenosť, podráždenosť, rýchlu srdcovú frekvenciu a/alebo kómu a môže sa vyskytnúť už v prvom týždni života. Okrem príznakov z nedostatku soli sa u detí so SW-CAH vyskytujú aj ďalšie príznaky súvisiace s nedostatkom kortizolu a nadbytkom androgénov, medzi ktoré patria nejednoznačné vonkajšie genitálie u žien pri narodení, zväčšené genitálie u mužov po narodení a virilizácia (skorá puberta) už vo veku 2 – 3 rokov.

SV-CAH je miernejšia forma C-CAH, ktorá má menej závažný deficit aldosterónu, takže nezahŕňa život ohrozujúce stavy z nedostatku sodíka u novorodencov. Rovnako ako pri SW-CAH, aj pri SV-CAH sa vyskytujú nízke hladiny kortizolu, nadbytok androgénov a celý rad súvisiacich príznakov, ako je opísané vyššie pri SW-CAH. Ak sa nevykoná novorodenecký skrining (NBS, z angl. newborn screening), lekári môžu diagnostikovať SV-CAH v dôsledku

nejednoznačných genitálií u dievčat. Deti bez príslušnej diagnózy nemusia dostať substitučnú liečbu glukokortikoidmi a v dôsledku nekontrolovaného nadbytku androgénov u nich dôjde k rýchlemu rastu, pokročilému kostnému veku a virilizácii.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

K diagnostike C-CAH dochádza vo väčšine prípadov v novorodeneckom období. Na Slovensku je testovanie na C-CAH súčasťou NBS. V rámci NBS sa stanovuje 17-hydroxyprogesterón (17-OHP) v kvapke krvi odobratej na filtračný papier 3 – 5 dní po narodení dieťaťa. Zvýšená hladina 17-OHP sa používa ako marker pre C-CAH, pričom koncentrácia 17-OHP >240 nmol/l v náhodnej vzorke krvi svedčí o klasickej deficiencii 21-hydroxylázy. Referenčná hladina 17-OHP je <3 nmol/l po 3 dňoch od narodenia u donoseného dieťaťa. Diagnóza C-CAH sa stanovuje u novorodencov so:

- Zvýšeným sérovým 17-OHP.
- Zvýšenými androgénmi: 4-androstendión, 21-deoxykortizol a progesterón sú zvýšené u mužov a žien s CAH asociovanou s deficienciou 21-hydroxylázy. Testosterón a prekurzory nadobličkových androgénov (4-androstendión, dehydroepiandrosterón) sú zvýšené u postihnutých žien a predpubertálnych mužov.
- Zvýšenou plazmatickou aktivitou renínu u jedincov so SW-CAH.
- Identifikáciou biálelických patogénnych variantov v CYP21A2 [1].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Cieľom liečby C-CAH je znížiť dôsledky nedostatku kortizolu a mineralokortikoidov a zároveň znížiť nadmernú sekréciu androgénov. Pacienti dostávajú celoživotnú substitučnú liečbu glukokortikoidmi, pričom hydrokortizón je liečbou prvej voľby v detskom veku kvôli jeho krátkemu polčasu, ktorý minimalizuje nežiaduce účinky, ktoré sa spájajú s užívaním glukokortikoidov s dlhším účinkom (najmä potlačenie rastu). Dávky sa počas dňa užívajú tak, aby zodpovedali fyziologickej potrebe, pričom sa osobitná pozornosť venuje kontrole po prvom rannom podaní.

Pracovná skupina podvýboru pre klinické usmernenia endokrinnnej spoločnosti (z angl., The Clinical Guidelines Subcommittee of the Endocrine Society) vydala usmernenia pre klinickú prax v oblasti diagnostiky a liečby primárnej AI. U detí s primárnou AI pracovná skupina navrhla liečbu hydrokortizónom v troch alebo štyroch rozdelených dávkach (celková počiatočná denná dávka 8 mg/m²) namiesto iných typov náhradnej glukokortikoidnej liečby, pričom dávky sa majú upraviť podľa individuálnej potreby pacienta. U detí s primárnou AI a potvrdeným deficitom aldosterónu pracovná skupina odporučila liečbu fludrokortizónom (začiatočná dávka 100 µg/d) a u dojčiat v novorodeneckom období a do veku 12 mesiacov doplnkami chloridu sodného [1, 2].

3.4. Opis intervencie (B0001)

Liek Alkindi sa podáva ako substitučná liečba perorálnym podávaním granulátu v súlade s klinickou praxou v dávke, ktorá sa má titrovať v závislosti od individuálnej klinickej odpovede. Liek Alkindi obsahuje liečivo hydrokortizón. Odporúčané substitučné dávky hydrokortizónu sú 8 – 10 mg/m²/deň u pacientov s AI samotnou a 10 – 15 mg/m²/deň u pacientov s CAH, zvyčajne v troch alebo štyroch rozdelených dávkach. Pacientom, ktorým sa ešte tvorí určité množstvo endogénneho kortizolu, môže stačiť aj nižšia dávka. V situáciách, ak je telo vystavené nadmernej fyzickej a/alebo psychickej záťaži, môžu pacienti potrebovať vyššiu dávku, najmä popoludní alebo večer [3].

Držiteľ registrácie (DR) v rámci žiadosti a farmako-ekonomického rozboru (FER) navrhuje štandardnú dennú dávku 10 mg/m² [3].

Hydrokortizón

Predpokladá sa, že hydrokortizón je hlavný kortikosteroid vylučovaný kôrou nadobličiek. Prirodzene sa vyskytujúce glukokortikoidy (hydrokortizón a kortizón), ktorých vlastnosťou je aj schopnosť zadržiavať soli, sa používajú ako substitučná liečba v prípade stavov adrenokortikálnej deficiencie [3].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Alkindi bol posudzovaný Európskou liekovou agentúrou (EMA, z angl. European Medicines Agency) v rámci registrácie na pediatrické použitie, pričom pozitívne stanovisko Výboru pre humánne lieky (CHMP, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) na substitučnú liečbu AI u dojčiat, detí a dospelých získal v 12/2017. Liek Alkindi bol následne registrovaný na európskej úrovni v 02/2018 [4].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Alkindi [3]:

Substitučná liečba adrenokortikálnej insuficiencie u dojčiat, detí a dospelých (od narodenia do < 18 rokov).

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Alkindi nie je kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal.

Pod rovnakým ATC kódom (H02AB09) ako má liek Alkindi je v zozname kategorizovaných liekov evidovaných niekoľko položiek, ktoré obsahujú liečivo hydrokortizón, avšak všetky sa od lieku Alkindi odlišujú formou podania a/alebo silou liečiva.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Liek Alkindi je indikovaný na substitučnú liečbu adrenokortikálnej insuficiencie u dojčiat a detí (od narodenia do < 12 rokov).“

Navrhované znenie indikačného obmedzenia je v súlade so znením indikácie v SPC lieku Alkindi [3].

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 33,71 € /64,17 € /124,60 € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg granulát v kapsulách na otváranie (perorálne použitie) pre horeuvedenú indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny 25,50 € / 51,00 € /102,00 € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg granulát v kapsulách na otváranie. DR žiada o úhradu zdravotnej poisťovne na úrovni 14,80 € /29,60 € /59,20 € a počíta s doplatkom pacienta 18,91 € /34,57 € /65,40 € za 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg balenie lieku Alkindi.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za relevantný komparátor považuje liečivo hydrokortizón v tabletovej forme (Hydrokortizón tbl 10 mg). Voľba komparátora, ktorý zvolilo NIHO, sa zhoduje s voľbou komparátora podľa DR. Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie:

- Hydrokortizón je liečivom prvej voľby u detí s AI samotnou, ako aj u detí s CAH [5,6].
- Hydrokortizón v tabletovej forme na Slovensku nie je kategorizovaný, podlieha však výnimke pre mimoriadny dovoz a je bežne hrazený zdravotnými poisťovňami nad rámec kategorizácie [7].
- Hydrokortizón v tabletovej forme na základe dát z účtu poistenca z roku 2023 zverejnených na stránke NCZI vykazuje relevantnú spotrebu pri súhrne diagnóz E25.00, E25.01, E25.08, E23.0, E27.1, E89.6 [8].
- Nemecký IQWiG (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) a škótsky Lancashire & South Cumbria Medicines Management Group v hodnotení lieku Alkindi v rovnakej indikácii identifikovali ako komparátor hydrokortizón v tabletovej forme [9, 10].

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO za relevantné komparátory v liečbe AI nepovažuje liečivá prednizón, dexametazón, ani liečivo hydrokortizón v injekčnej/infúznej forme.

- Podľa aktuálnych odporúčaní prednizón a dexametazón nie sú preferovanou možnosťou liečby u detí s AI samotnou a u detí s CAH. Podávanie hydrokortizónu v injekčnej/infúznej forme je do veľkej miery limitované najmä situácie vyžadujúce zvýšené dávky glukokortikoidov (napr. stres, choroba) a na podanie novodiagnostikovaným pacientom, preto ho nepokladáme za formu liečby adekvátnu na dlhodobé používanie [5,6].
- V dátach z účtu poistenca z roku 2023, zverejnených na stránke NCZI, vykazujú prednizón, dexametazón a hydrokortizón v injekčnej/infúznej forme pri súhrne diagnóz E25.00, E25.01, E25.08, E23.0, E27.1, E89.6 v porovnaní s hydrokortizónom v tabletovej forme len zanedbateľnú spotrebu [8].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

DR nepredložil priame, ani nepriame porovnanie s komparátorom hydrokortizón v tabletovej forme, ktoré by skúmalo kritériá zadané v PICO z hľadiska účinnosti a bezpečnosti. Do hodnotenia preto boli zahrnuté štúdie popísané nižšie:

- Infacort 002 bola otvorená, čiastočne randomizovaná, jedno-centrická, jednodávková, skrížená štúdia fázy I, v rámci ktorej bolo ukazovateľom účinnosti vyhodnotenie farmakokinetiky, perorálnej biologickej dostupnosti a vplyvu tabletového hydrokortizónu a lieku Alkindi na metabolické parametre u zdravých dospelých osôb. Sponzorom štúdie bol Diurnal Limited.
- Infacort 003 bola otvorená, nerandomizovaná, jedno-centrická, jednoramenná, jednodávková štúdia fázy III, ktorej primárnym ukazovateľom účinnosti bolo preukázanie signifikantnej absorpcie hydrokortizónu z lieku Alkindi na pediatrickej populácii. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti bolo vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti, chuťových vlastností a farmakokinetiky lieku Alkindi. Štúdia pozostávala z troch po sebe nasledujúcich období. Prvá perióda bola označená ako Kohorta 1 a zahŕňala 12 pacientov vo veku od 2 do <6 rokov. Po preskúmaní výsledkov z Kohorty 1 sa neobjavili žiadne bezpečnostné riziká, a tak ďalších šesť pacientov vo veku od 28 dní do <2 rokov bolo zaradených do druhej periódy s označením Kohorta 2. Po priaznivom zhodnotení bezpečnostných rizík v Kohorte 2, bolo ďalších šesť novorodencov vo veku od narodenia do <28 dní zahrnutých do tretej periódy s označením Kohorta 3. Sponzorom štúdie bol Diurnal Limited.
- Infacort 004 bola otvorená, nerandomizovaná, jedno-centrická, jedno-skupinová, observačná dlhodobá štúdia s follow-up periódou, v rámci ktorej bolo ukazovateľom účinnosti vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti a kontroly ochorenia na pokračujúcich detských pacientoch zo štúdie Infacort 003 (jednodávková štúdia), liečených liekom Alkindi. Z 24 pacientov, ktorí dokončili štúdiu Infacort 003, bolo do štúdie Infacort 004 zaradených 18 pacientov. Sponzorom štúdie bol Diurnal Limited.

Detaily štúdií Infacort 002, Infacort 003 a Infacort 004 znázorňuje Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01960530	Infacort 002	Alkindi	tbl hydrokortizón	16	ukončená
NCT02720952	Infacort 003	Alkindi	-	24	ukončená
NCT02733367	Infacort 004	Alkindi	-	18	ukončená

Zdroj: [1]

DR vo FER uvádza aj ďalšie štúdie, ktorých výsledky však nereportujeme. Jedná sa o štúdiu Infacort 001 a Infacort 006. Štúdia Infacort 001 skúmala farmakokinetiku a chuťové vlastnosti lieku Alkindi v porovnaní s tabletovým hydrokortizónom s okamžitým uvoľňovaním u zdravých dospelých mužov, výsledky z nej však DR neposkytol. Infacort 006 bola otvorená, randomizovaná, jednodávková štúdia, ktorá skúmala biologickú dostupnosť lieku Alkindi podávaného spolu s mäkkou stravou/jogurtom v porovnaní s podaním samostatného Alkindi na zadnú časť jazyka u zdravých dospelých mužov. DR v rámci svojho podania nereportuje výsledky štúdie Infacort 006 [1].

Čas analýzy dát

Infacort 002 bola štúdia s jednorazovým podaním lieku Alkindi, v rámci ktorej bol sledovaná bioekvivalencia lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom. Koncentrácia kortizolu v sére bola monitorovaná 24 hodín od podania. V rámci dvoch dní od podania bol sledovaný aj výskyt nežiaducich udalostí a viaceré biochemické parametre súvisiace s metabolizmom kortizolu [11].

Infacort 003 bola štúdia s jednorazovým podaním lieku Alkindi, v rámci ktorej boli sledované sérové koncentrácie kortizolu, chuťové vlastnosti lieku Alkindi a nežiaduce udalosti. Koncentrácia kortizolu v sére bola monitorovaná 240 minút po podaní lieku Alkindi. Chuťové vlastnosti lieku boli determinované 1 minútu od podania. Výskyt nežiaducich udalostí bol monitorovaný 7 – 10 dní po jednorazovom podaní lieku Alkindi [12].

V rámci štúdie Infacort 004 bol medián trvania liečby 795 (1 – 872) dní [1].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Bioekvivalencia lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom

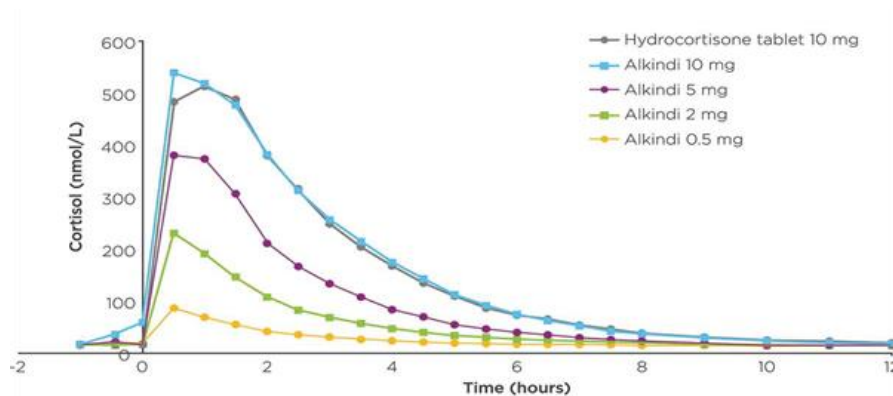
Keďže liek Alkindi má byť bioekvivalentný tabletovému hydrokortizónu s okamžitým uvoľňovaním, očakáva sa, že jeho účinnosť bude odrážať účinnosť štandardného hydrokortizónu. Bioekvivalencia lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom bola preukázaná v klinickej štúdiu Infacort 002. Štúdie sa zúčastnilo 16 zdravých mužov vo veku od 18 do 60 rokov na supresívnej liečbe dexametazónom (pre utlmenie endogénnej produkcie kortizolu), ktorým boli podané jednotlivé dávky 0,5 mg, 2 mg, 5 mg a 10 mg lieku Alkindi a 10 mg tabletového hydrokortizónu. Priemerné hodnoty koncentrácie kortizolu v sére po podaní lieku Alkindi a tabletového hydrokortizónu v dávke 10 mg znázorňuje Obrázok 1 [1,11].

Nakoľko je liek Alkindi biologicky ekvivalentný tabletovému hydrokortizónu, v súlade s požiadavkami EMA pre pediatrickú populáciu bola jediná štúdia potrebná na vyhodnotenie účinnosti v cieľovej populácii pacientov otvorená štúdia s jednorazovou dávkou u detí mladších ako 6 rokov [10]. Stanovisko EMA k odporúчанию lieku Alkindi sa tak okrem štúdie Infacort 002 opiera aj o otvorené štúdie Infacort 003 (jednorazová dávka) a Infacort 004 (dlhodobé sledovanie) [13].

4.2.2 Mortalita (D0001)

Žiadna z reportovaných štúdií nesledovala mortalitu v rámci primárnych, ani v rámci sekundárnych ukazovateľov účinnosti.

Obrázok 1: Priemerné hodnoty koncentrácie kortizolu v sére po podaní lieku Alkindi a tabletového hydrokortizónu



Zdroj: [1]

4.2.3 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Liek Alkindi nepreukázal prínos voči tabletovému hydrokortizónu v žiadnom z ukazovateľov účinnosti definovaných v PICO.

4.2.4 Kvalita života (D0012, D0013)

DR nedodal výsledky analýz súvisiacich s kvalitou života. Sledovanie kvality života prostredníctvom dotazníkov EQ-5D alebo dotazníkov špecifických pre ochorenie nebolo súčasťou stanovenia ukazovateľov účinnosti žiadnej zo štúdií, ktoré v rámci FER predložil DR. V súvislosti s kvalitou života však DR reportuje výsledky dotazníka o chuťových vlastnostiach lieku Alkindi v štúdií Infacort 003 (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Výsledky dotazníka o chuťových vlastnostiach lieku Alkindi (Infacort 003)

Otázka	Počet pacientov (%)					
	Počet respondentov	Silno súhlasí	Súhlasí	Skôr súhlasí ako nesúhlasí	Nesúhlasí	Silno nesúhlasí
Kohorta 1 (n=12)						
1: Ľahké prehĺtanie	12	6 (50,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)
2: Pozitívna reakcia	12	4 (33,3)	4 (33,3)	3 (25,2)	1 (8,3)	0 (0,0)
3: Preferencia užívania Alkindi aj naďalej	12	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
4: Preferovanie Alkindi pred konvenčným hydrokortizónom	12	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorta 2 (n=6)						
1: Ľahké prehĺtanie	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2: Pozitívna reakcia	5	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3: Preferencia užívania Alkindi aj naďalej	4	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4: Preferovanie Alkindi pred konvenčným hydrokortizónom	4	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorta 3 (n=6)						
1: Ľahké prehĺtanie	6	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
2: Pozitívna reakcia	6	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)
3: Preferencia užívania Alkindi aj naďalej	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4: Preferovanie Alkindi pred konvenčným hydrokortizónom	6	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spolu (n=24)						
1: Ľahké prehĺtanie	23	9 (39,1)	10 (43,5)	1 (4,3)	3 (13,0)	0 (0,0)
2: Pozitívna reakcia	23	7 (30,4)	8 (34,8)	6 (26,1)	2 (8,7)	0 (0,0)
3: Preferencia užívania Alkindi aj naďalej	22	13 (59,1)	8 (36,4)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
4: Preferovanie Alkindi pred konvenčným hydrokortizónom	22	14 (63,6)	7 (31,8)	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Zdroj: [1]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť lieku Alkindi bola hodnotená na základe klinickej štúdie Infacort 004, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe (TEAEs, z angl. treatment emergent adverse events). TEAEs boli podľa protokolu štúdie Infacort 004 definované ako nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli v období od prvej dávky lieku po poslednú kontrolnú návštevu v rámci uvedenej klinickej štúdie [14].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

DR v rámci FER nereportuje výsledky komparatívnej bezpečnosti lieku Alkindi v porovnaní s tabletovým hydrokortizónom. Dáta o bezpečnosti lieku Alkindi sú preto pochádzajú z jednoramennej observačnej štúdie Infacort 004. Tabuľka 4 a Tabuľka 5 znázorňujú celkový výskyt TEAEs pri vyhodnotení výsledkov v 11. mesiaci štúdie.

Tabuľka 4: Prehľad všetkých TEAEs podľa ich závažnosti a intenzity v štúdiu Infacort 004

	Kohorta 1 (n=9)	Kohorta 2 (n=6)	Kohorta 3 (n=3)	Spolu (n=18)
Kategória TEAE	Počet udalostí / pacienti (% pacientov z kohorty)			
TEAE	36/5 (55,6)	30/4 (66,7)	14/3 (100,0)	80/12 (66,7)
Závažné TEAE	0/0 (0,0)	1/1 (16,7)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)
TEAE vedúce k odstúpeniu	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Intenzita TEAE				
Mierna	24/3 (33,3)	22/1 (16,7)	12/2 (66,7)	58/6 (33,3)
Stredne ťažká	12/2 (22,2)	8/3 (50,0)	2/1 (33,3)	22/6 (33,3)
Ťažká	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Súvislosť TEAE s podaním				
Nesúvisiace s podaním Alkindi a/alebo konkomitantnou liečbou	35/4 (44,4)	30/4 (66,7)	14/3 (100,0)	79/11 (61,1)
Súvisiace s podaním Alkindi	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Súvisiace s konkomitantnou liečbou	1/1 (11,1)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)

Zdroj: [1]

Tabuľka 5: Prehľad TEAEs podľa ich typu v štúdiu Infacort 004

	Kohorta 1 (n=9)	Kohorta 2 (n=6)	Kohorta 3 (n=3)	Spolu* (n=18)
TEAE podľa ochorenia	Počet udalostí / pacienti (% pacientov z kohorty)			
Infekcie	7/4 (44,4)	13/4 (66,7)	5/2 (66,7)	25/10 (55,6)
Bronchitída	0/0 (0,0)	3/2 (33,3)	0/0 (0,0)	3/2 (11,1)
Gastroenteritída	1/1 (11,1)	1/1 (16,7)	0/0 (0,0)	2/2 (11,1)
Zápal stredného ucha	1/1 (11,1)	1/1 (16,7)	1/1 (33,3)	3/3 (16,7)
Viróza	1/1 (11,1)	0/0 (0,0)	1/1 (33,3)	2/2 (11,1)
Infekcia horných dýchacích ciest	2/1 (11,1)	4/2 (33,3)	2/2 (66,7)	8/5 (27,8)
Gastrointestinálne poruchy	14/4 (44,4)	0/0 (0,0)	3/1 (33,3)	17/5 (27,8)
Vracanie	4/3 (33,3)	0/0 (0,0)	3/1 (33,3)	7/4 (22,2)
Všeobecné poruchy	3/2 (22,2)	14/3 (50,0)	6/2 (66,7)	23/7 (38,9)
Horúčka	3/2 (22,2)	14/3 (50,0)	6/2 (66,7)	23/7 (38,9)
Zranenia, otrávenia a iné komplikácie	2/1 (11,1)	1/1 (16,7)	0/0 (0,0)	3/2 (11,1)
Vyšetrenia	3/1 (11,1)	1/1 (16,7)	0/0 (0,0)	4/2 (11,1)
Zvýšená telesná teplota	3/1 (11,1)	1/1 (16,7)	0/0 (0,0)	4/2 (11,1)

*Všetci pacienti, ktorí dostali aspoň jednu plnú alebo čiastočnú dávku lieku Alkindi.

Zdroj: [1]

Na konci štúdie, po 2,5 roku, bolo hlásených celkom 193 TEAEs u 14 pacientov (77,8%), pričom 42 zo 193 TEAEs bolo zaznamenaných u jedného pacienta. Liek Alkindi bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný, hlásených bolo 9 ťažkých TEAEs (gastroenteritída, vracanie, zápal močových ciest, erysipel) u troch pacientov, ktoré však skúšajúci nepovažovali za súvisiace s užitím lieku Alkindi ani so žiadnym iným súbežne užívaným liekom. Ostatné hlásené TEAEs boli buď mierne, alebo stredne ťažké, nevyskytli sa žiadne TEAEs, ktoré by viedli k ukončeniu štúdie. Počas sledovania sa nevyskytli žiadne TEAEs s podozrením na príčinnú súvislosť s liekom Alkindi. Najčastejšími TEAEs boli horúčka (n=45/10 pacientov), infekcia horných dýchacích ciest (n=21/7 pacientov), gastroenteritída (n=15/9 pacientov) a vracanie (n=14/7 pacientov) [1].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Liek Alkindi je určený na perorálne použitie a pacient ho užíva sám. Keďže sa jedná o perorálnu terapiu, v rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Pre zabezpečenie adhérencie pacientov ako aj eliminovanie rizika predávkovania je však potrebné pacientov poučiť o správnom spôsobe užívania lieku.

Dávka sa musí individuálne prispôsobiť podľa odpovede pacienta. Má sa použiť najnižšia možná dávka. Je potrebné monitorovať klinickú odpoveď pacientov a pozorne ich sledovať z hľadiska prejavov, ktoré by mohli vyžadovať úpravu dávky. Počas záťaže bude možno nevyhnutné dočasne zvýšiť dávku. Pri predávkovaní nie je k dispozícii žiadne antidotum, avšak liečba predávkovania obvykle nie je indikovaná, s výnimkou ochorení, ktoré by spôsobovali neobvyklú citlivosť na škodlivé účinky hydrokortizónu. V takomto prípade sa má začať symptomatická liečba [3].

Pri prechode z tabletového hydrokortizónu na liek Alkindi je nevyhnutný zvýšený monitoring pacienta s prípadnou úpravou dávkovania, nakoľko EMA informovala o prípade dieťaťa, ktoré do 48 hodín po takejto zmene liečby rozvinulo adrenálnu krízu. Rozvoj adrenálnej krízy u takýchto pacientov je spojený s nepresným dávkovaním tabletového hydrokortizónu, čo robí prechod na liečbu liekom Alkindi náročnejším [15].

DR v rámci FER uvádza, že pridaná hodnota lieku Alkindi oproti tabletovému hydrokortizónu spočíva aj v presnosti podania. DR predpokladá, že relevantná časť pacientov, ktorá dostáva tabletový hydrokortizón, je vystavená nepresnému dávkovaniu, nakoľko im liek delia a následne dávkujú rodičia. V rámci FER DR spomína, že nepresné dávkovanie je spojené aj s prípravou individuálnych dávok hydrokortizónu z tabliet ich drvením a naplnením do kapsúl v lekárňach [1].

Viacere verejné publikácie popisujú vplyv neadekvátnych dávok hydrokortizónu u pacientov s rôznymi endokrinnými ochoreniami, vrátane AI. Problematikou nepresného dávkovania tabletového hydrokortizónu v pediatickej populácii sa zaoberala aj verejná publikácia autorov Watson et al. (2018), v rámci ktorej boli oslovení rodičia a ošetrovatelia detí, ktoré vyžadujú podávanie individualizovaných dávok pripravovaných z tabletového hydrokortizónu. Na základe merania obsahu hydrokortizónu boli v približne 26 % individualizovaných dávok pripravených rodičmi/ošetrovateľmi namerané hodnoty hydrokortizónu, ktoré nespádali do rozsahu 80 – 120 % cieľovej dávky [16]. Tejto problematike sa venuje aj prehľadový článok autorov Debono et al. (2009) popisujúci niekoľko klinických štúdií, v rámci ktorých boli zaznamenané negatívne dôsledky neadekvátnych dávok glukokortikoidov u pacientov s endokrinnými ochoreniami na kardiovaskulárne zdravie, metabolizmus glukózy, kvalitu života, rytmy spánku a bdenia a metabolizmus kostí [17]. Ďalšia, retrospektívna štúdia u pubertálnych pacientov s CAH preukázala, že príliš vysoké dávky substitučného hydrokortizónu korelujú s nižším vzrastom, ktorý je na spodnej hranici genetického potenciálu pacientov [18]. Iná retrospektívna štúdia využívajúca dáta z registra CAH pacientov v Nemecku zas preukázala, že veľké percento detí s CAH je liečených vyššími dávkami hydrokortizónu ako je odporúčané. Vyššie ako odporúčané dávky zároveň boli spojené s odlišnými hodnotami BMI v porovnaní s pacientmi, ktorých denné dávky sa pohybovali v odporúčaných medziach [19].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Klinická štúdia Infacort 002

Pri hodnotení internej validity vychádzame najmä z hodnotiacej správy EMA, ktorá sumarizuje odporúčania pre liečbu pediatických pacientov liekom Alkindi [13]. Interná validita štúdie Infacort 002 je diskutovaná v bodoch nižšie:

- Dizajn klinickej štúdie Infacort 002 považujeme za adekvátny pre preukázanie bioekvivalencie lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom.
- EMA v rámci hodnotenia internej validity štúdie Infacort 002 spomína neistotu spojenú s bioekvivalenciou lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom, ktorá však bola rozptýlená v rámci nasledovných klinických štúdií (Infacort 003 a Infacort 004).

Klinická štúdia Infacort 003

Pri hodnotení internej validity vychádzame najmä z hodnotiacej správy EMA, ktorá sumarizuje odporúčania pre liečbu pediatrických pacientov liekom Alkindi [13]. Interná validita štúdie Infacort 003 je diskutovaná v bodoch nižšie:

- Dizajn klinickej štúdie Infacort 003 považujeme za adekvátny pre zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti, chuťových vlastností a farmakokinetiky lieku Alkindi.
- EMA v rámci hodnotenia internej validity štúdie Infacort 003 spomína neistotu spojenú s chuťovými vlastnosťami lieku Alkindi, ktorá však bola rozptýlená v rámci nasledovnej klinickej štúdie (Infacort 004).

Klinická štúdia Infacort 004

Pri hodnotení internej validity vychádzame najmä z hodnotiacej správy EMA, ktorá sumarizuje odporúčania pre liečbu pediatrických pacientov liekom Alkindi [13]. Interná validita štúdie Infacort 004 je diskutovaná v bodoch nižšie:

- Dizajn klinickej štúdie Infacort 004 považujeme za postačujúci pre preukázanie dlhodobej bezpečnosti a kontroly ochorenia.
- Jednoramenný a teda nezaslepený dizajn štúdie mohol ovplyvniť subjektívne hodnotené parametre reportované samotnými pacientmi (chuť, bezpečnosť).
- Podľa EMA chýbajú dáta o dlhodobých účinkoch spojených s užívaním lieku Alkindi. EMA uvádza, že hoci sa tabletový hydrokortizón v pediatrickej populácii používa už mnoho desaťročí, stále chýbajú relevantné klinické dáta o jeho dlhodobom používaní. Okrem toho v pediatrickej populácii neexistujú dlhodobé randomizované kontrolované štúdie, ktoré by porovnávali liečbu tabletovým hydrokortizónom a liekom Alkindi.

Externá validita

Klinická štúdia Infacort 002

Stanovenie externej validity štúdie Infacort 002 nie je v rámci hodnotenia aplikovateľné, nakoľko sa jednalo o štúdiu zameranú na stanovenie bioekvivalencie lieku Alkindi a tabletového hydrokortizónu na populácii zdravých dospelých mužov.

Klinická štúdia Infacort 003

Externá validita štúdie Infacort 003 je stanovená spoločne s validitou štúdie Infacort 004, nakoľko 18 z 24 pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie Infacort 003 následne prešlo do štúdie Infacort 004.

Klinická štúdia Infacort 004

Externú validitu štúdie Infacort 004 považujeme za dostatočnú. Populácia a charakteristiky pacientov v štúdiu sú podobné pacientom v slovenskom kontexte. Hlavným rozdielom medzi danou štúdiou, klinickou praxou na Slovensku a požadovanou indikáciou je pôvod AI v klinickej štúdiu Infacort 004. V rámci štúdie Infacort 004 bola u 17/18 (94,4 %) pacientov dôvodom AI CAH. DR navrhované indikačné obmedzenie (IO) však zahŕňa aj pacientov s inými diagnózami ako CAH. V slovenskej klinickej praxi by tak mohla byť liekom Alkindi liečená širšia skupina pacientov ako bola v klinickom skúšaní. Prínos liečby u takýchto pacientov môže byť neistý. Neistotu však považujeme za veľmi malú, nakoľko títo pacienti už aktuálne užívajú tabletový hydrokortizón a v štúdiu Infacort 002 bola preukázaná bioekvivalencia tabletového hydrokortizónu s liekom Alkindi. Rovnako pokladáme za nepravdepodobné, že by sa vnímanie chuti lieku Alkindi výrazne líšilo medzi pacientmi s CAH a pacientmi s inými diagnózami, ktorí budú tiež vyžadovať liečbu liekom Alkindi.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložený typ ekonomického modelu, použitý časový horizont, diskontáciu a perspektívu.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme modelovanú dĺžku liečby.

Neakceptujeme zdroje údajov porovnávajúce účinnosť lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom, nakoľko nevychádzajú z klinických štúdií, alebo nepriamych porovnaní, ale z Delphi panelu uskutočneného v roku 2017 a zahŕňajúceho 14 lekárov z EÚ (sedem pediatrických endokrinológov, päť vedúcich pracovníkov oddelení, jeden pediater a jeden všeobecný lekár). Dopady zmeny tohto nastavenia sú detailne popísané v časti 5.1.4.

Neakceptujeme postupné znižovanie podielu pacientov vo veku 6 – 12 rokov, ktorí sú liečení liekom Alkindi. Predpokladáme, že u pacientov, ktorí boli liekom Alkindi liečení vo veku do 6 rokov, budú lekári preferovať pokračovanie v rovnakej terapii pred prechodom na tabletový hydrokortizón. Zároveň predpokladáme, že lekári budú preferovať predpisovanie Alkindi pred tabletovým hydrokortizónom aj pri novodiagnostikovaných pacientoch vo veku 6 – 12 rokov, nakoľko majú stále relatívne malý povrch tela (BSA, z angl. body surface area), a preto môžu profitovať z presnejšieho dávkovania, ktoré poskytuje liek Alkindi. Podiel liečených pacientov vo veku 6 – 12 rokov preto nastavujeme na 100 % v každom cykle. Uvedené nastavenie zvyšuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 38,3-tisíc €/QALY.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme vstupný vek pacientov a údaje o BSA.

Neakceptujeme podiel žien a mužov. Uvedené nastavenie meníme na ■■■ %, v súlade s prieskumom medzi klinickými odborníkmi, ktorý predložil DR ako prílohu k žiadosti o zaradenie lieku Alkindi do ZKL. Uvedené nastavenie zvyšuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 0,9-tisíc €/QALY.

5.1.4 Klinická účinnosť

Komorbidity

Neakceptujeme modelovanie prínosu lieku Alkindi v zmierňovaní/prevencii komorbidít (rast, obezita, adrenálna a hypoglykemická kríza a diabetes), nakoľko nevychádza z klinických dát ale odhadov Delphi panelu 14 lekárov z EÚ. Všetky pomery rizík (RR, z angl. risk ratio), ktoré vychádzajú z predmetného Delphi panelu a porovnávajú

klinickú účinnosť lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom nastavujeme na 1. Uvedené nastavenie v porovnaní so základným scenárom predpokladá rovnakú účinnosť v oboch ramenách (inkrementálne QALY = 0) a zvyšuje inkrementálne náklady o 0,1-tisíc €.

Celkové prežívanie

Neakceptujeme limitáciu všeobecnou mortalitou, ktorú v modelovaní aplikoval DR. Model aplikuje úmrtnostné tabuľky správnym spôsobom, využíva však staršie dáta. Do modelovania sme preto zapracovali najnovšie úmrtnostné tabuľky podľa Štatistického úradu SR (ŠUSR) z roku 2023. Uvedená zmena znižuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 0,2-tisíc €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme modelovanie vyprchania prínosu lieku Alkindi po 12. roku života.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme nastavenie DR využívajúce utility všeobecnej populácie pri modelovaní prínosov lieku Alkindi a pri zapracovaní poklesu utilít s pribúdajúcim vekom podľa Kind et al. (1999) [20]. Utility všeobecnej populácie v príslušnom veku nastavujeme podľa Ara a Brazier (2010) v súlade so štandardným postupom v hodnoteniach NIHO [21]. Uvedená zmena znižuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 0,1-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme aplikovanie multiplikátorov kvality života závislých od stúpajúceho veku pacienta. Toto nastavenie vypíname, nakoľko uvedený postup považujeme za dvojité započítavanie poklesu utilít s pribúdajúcim vekom. Pokles utility je už zachytený v modelovaní utility všeobecnej populácie závislej od veku pacienta, ako je uvedené vyššie. Uvedená zmena znižuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 1,0-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme nezahrnutie disutilít spojené s podávaním komparátora do modelovania. Disutility spojené s užívaním tabletového hydrokortizónu vznikajú v dôsledku jeho nekomfortného prehltnutia, nepríjemnej chuti, nevyhnutnosti deliť tabletu na menšie dávky a následkom toho aj z jeho nepresného dávkovania. Pre potreby hodnotenia lieku Alkindi sme preto vyhľadali verejne dostupné publikácie, v rámci ktorých bol reportovaný rozdiel v utilitách v závislosti od formy a/alebo spôsobu podania liečiva (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad závislosti utilít od formy a/alebo spôsobu podania liečiva

Ochorenie	Liečba 1	Liečba 2	Rozdiel utilít (liečba 1 vs. liečba 2)	referencia
diabetes 2. typu	perorálne tablety užívané bez špecifických inštrukcií	perorálne tablety užívané podľa špecifických inštrukcií (30 min pred jedením, pitím, alebo užitím iných liekov)	-0,010	[22]
diabetes 2. typu	injekčné podanie liečiva raz za týždeň	injekčné podanie liečiva raz za deň	-0,023	[23]
PAH	perorálne podanie liečiva	inhalačné podanie liečiva	-0,11	[24]
PAH	perorálne podanie liečiva	subkutánne podanie liečiva	-0,26	[24]
PAH	perorálne podanie liečiva	intravenózne podanie liečiva	-0,31	[24]

PAH – pulmonálna arteriálna hypertenzia

Zdroj: [22,23,24]

Hodnotu disutilít spojenú s podávaním tabletového hydrokortizónu sme na základe dostupných verejných publikácií stanovili na 0,010 [22]. Túto hodnotu sme považovali za najviac plauzibilnú, nakoľko pochádza zo štúdie, ktorá popisuje rozdiel utilít pri podávaní liečiv perorálnou cestou, avšak za odlišných podmienok. DR zároveň uvádza vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) hodnotu ■ ako zvýšenie utility spojené s podávaním lieku Alkindi, v jeho základnom scenári však nie je zahrnutá do modelovania. Na základe uvedených informácií považujeme stanovenie hodnoty disutilít spojené s užívaním tabletového hydrokortizónu na 0,010 za adekvátne.

Uvedenú hodnotu považujeme za kompozitný ukazovateľ, ktorý okrem disutilít spojených s nepríjemnou chuťou a problematickým prehĺtaním zahŕňa aj disutility, ktoré môžu vyplývať z nepresného dávkovania tabletového hydrokortizónu (tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 4.4 - Administrácia a škoda na zdraví pacienta). V absencii priameho alebo nepriameho porovnania lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom nie je možné kvantifikovať veľkosť disutilít vyplývajúcich z nepresného dávkovania tabletového hydrokortizónu, a preto nastavenie spájame s neistotou. Aplikovanie uvedenej zmeny znižuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 15,4-tisíc €/QALY.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme nezahrnutie nežiaducich udalostí liečby intervenciou alebo komparátorom do modelovania.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Akceptujeme zotrvanie na liečbe modelované DR.

Náklady na lieky

Akceptujeme použitú relatívnu intenzitu dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) a jednotkové náklady na tabletový hydrokortizón, ako aj náklady na prípravu individualizovaných dávok hydrokortizónu z jeho tabletovej formy v lekárni.

Akceptujeme úhrady za liečivá využívané v rámci konkomitantnej liečby.

Neakceptujeme dávkovanie lieku Alkindi a tabletového hydrokortizónu v rámci FEM z nasledovných dôvodov:

- DR počíta s dávkovaním intervencie aj komparátora na úrovni 10 mg/m²/deň. SPC tabletového hydrokortizónu však uvádza pre pediatrickú populáciu dávkovanie 12 mg/m²/deň [25]. Nakoľko v štúdií Infacort 002 bola preukázaná bioekvivalencia lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom, predpokladáme, že priemerná adekvátna dávka lieku Alkindi by sa mala pohybovať na úrovni dávky uvedenej v SPC tabletového hydrokortizónu, t.j. 12 mg/m²/deň.
- Podľa SPC Alkindi sú odporúčané substitučné dávky hydrokortizónu 8 – 10 mg/m²/deň u pacientov s AI samotnou a 10 – 15 mg/m²/deň u pacientov s CAH, zvyčajne v troch alebo štyroch rozdelených dávkach. V retrospektívnej štúdií skúmajúcej etiológiu primárnej AI u 803 detí malo 85 % pacientov CAH [26]. V inej retrospektívnej štúdií, ktorá analyzovala etiológiu primárnej AI u 103 detí vo veku do 18 rokov, sa zistilo, že 72 % týchto pacientov malo CAH [27]. DR v rámci FER tieto zistenia podkladá aj prieskumom z Delphi panelu 14 lekárov z EÚ. Podľa DR panel uviedol konsenzus, že približne 95 % pacientov s AI vo veku do 6 rokov má CAH [1]. Na základe výsledkov z uvedených verejných publikácií a ďalších dát, ktoré v rámci žiadosti dodal DR predpokladáme, že veľká časť pacientov, ktorí by boli liečení liekom Alkindi by mala CAH a preto vyžadovala vyššiu dávku hydrokortizónu, t.j. 10 – 15 mg/m²/deň podľa SPC.
- Podľa dostupných verejných publikácií sa substitučné dávky hydrokortizónu u detí s CAH pohybujú skôr na hornej hranici dávok uvedených v SPC lieku Alkindi, alebo túto hranicu dokonca presahujú [19].

Na základe uvedených informácií dávkovanie meníme na 12 mg/m²/deň. Nakoľko však dávkovanie podlieha individuálnym potrebám každého pacienta a konkrétnej diagnózy, zmenu spájame s neistotou. Uvedená zmena zvyšuje ICUR lieku Alkindi voči tabletovému hydrokortizónu o 8,9-tisíc €/QALY.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme zloženie následnej liečby, dĺžku následnej liečby ako aj prechod na následnú liečbu modelovaný DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme nezahrnutie nákladov na časť nespotrebovaného balenia pri intervencii a komparátore. V rámci FEM pripočítavame náklady na polovicu nespotrebovaného balenia. Táto zmena zvyšuje ICUR voči tabletovému hydrokortizónu o 0,1-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Akceptujeme náklady za monitoring pacientov, liečbu pridružených ochorení (diabetes) a liečbu adrenálnych a diabetických kríz.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Podľa modelovania DR je nákladovo-efektívna úhrada na úrovni 14,80 €/29,60 €/59,20 € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg granulát v kapsulách na otváranie. DR navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne vo výške stanovenej nákladovo-efektívnej úhrady, ktorá vychádza z predloženého farmako-ekonomického modelu v nastavení DR.

DR však zároveň nenavrhuje žiadnu zľavu a počíta s doplatkom pacienta 18,91 €/34,57 €/65,40 € za 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg balenie lieku Alkindi, čo spolu s úhradou zdravotných poisťovní zodpovedá sume zodpovedajúcej maximálnej cene vo verejnej lekárni na úrovni 33,71 €/64,17 €/124,60 € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 7), Alkindi dosahuje voči tabletovému hydrokortizónu ICUR 151,1-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo-efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s tabletovým hydrokortizónom je 45,3-tisíc €/QALY).

Tabuľka 7: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Alkindi	tabletový hydrokortizón
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY	■	■
Náklady		
Alkindi	■ €	■ €
tabletový hydrokortizón	■ €	■ €
podanie komparátora	■ €	■ €
monitoring pacientov	■ €	■ €
konkomitantná liečba	■ €	■ €
liečba kríz	■ €	■ €
liečba diabetu	■ €	■ €
náklady spolu	■ €	■ €
Alkindi vs.		
inkrementálne QALY		■
inkrementálne náklady		■ €
ICUR		151 080 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota*		45 301 €/QALY*

*prahová hodnota platná od 1. 1. 2025. Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

- Aby liek Alkindi bol nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■ € / ■ € / ■ € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg / 1 mg / 2 mg.
- Táto úhrada spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti **len pokiaľ bude splnená podmienka, že pacienti nevnikne doplatok**, teda maximálna úhrada zdravotnej poisťovne (UZP) uvedená v Zozname kategorizovaných liekov bude zhodná s maximálnou cenou vo verejnej lekární. DR v žiadosti navrhol, aby rozdiel medzi požadovanou úhradou a maximálnou cenou vo verejnej lekární pokryli pacienti cez doplatok. Podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. sa však na zásadnú časť pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie lieku Alkindi bude vzťahovať znížený limit spoluúčasti, pričom doplatky za deti vo veku do 6 rokov, ktoré tvoria väčšiu časť liečenej populácie, budú v plnej výške hradené zdravotnou poisťovňou. U detí vo veku 6 – 12 rokov sa dá predpokladať, že časť z nich bude držiteľom preukazu fyzickej osoby s ťažkým zdravotným postihnutím a preto sa na ne bude tiež vzťahovať znížený limit spoluúčasti. Reálna úhrada zdravotnej poisťovne by tak bola vyššia než dohodnutá úhrada, a to s vysokým rizikom, že by vo výsledku nespĺnila kritériá nákladovej efektívnosti.

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo-efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej nákladovo-efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Do FEM sme zahrnuli modelovanie disutilít spojené s podávaním komparátora. DR vo FEM uvádza zvýšenie utility spojené s podávaním lieku Alkindi na úrovni ■■■. V rámci FER nebola táto hodnota reportovaná ako výsledok z klinických štúdií predložených DR, ani bližšie objasnená iným spôsobom. Hodnotu disutilít spojenú s podávaním tabletového hydrokortizónu sme na základe dostupných verejných publikácií stanovili na 0,010, jej aplikovanie v modelovaní však spájame s neistotou. Ak by rozdiel v kvalite života nevznikal (išlo by o analýzu minimalizácie nákladov), pre splnenie nákladovej efektívnosti pri nulovom doplatku pacienta by bola potrebná úhrada ■■■ €/■■■ €/■■■ € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg/1 mg /2 mg.
- Podmienka nulového doplatku pre splnenie nákladovej-efektívnosti pri maximálnej úhrade ■■■ € /■■■ € /■■■ € za balenie lieku Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg je konzervatívna a spojená s neistotou, keďže predpokladá, že limit spoluúčasti predstavuje 0 € u všetkých pacientov spĺňajúcich navrhované indikačné obmedzenie. Je opodstatnené predpokladať, že časť pacientov vo veku 6 – 12 rokov nebude držiteľom preukazu fyzickej osoby s ťažkým zdravotným postihnutím, a teda sa na nich nebude vzťahovať limit spoluúčasti 0 €.
- Predpoklad dávkovania lieku Alkindi na úrovni 12 mg/m²/deň je konzervatívny a spojený s neistotou, nakoľko predpokladá, že veľká časť liečených pacientov bude mať CAH a tak vyžadovať dávky 10 – 15 mg/m²/deň podľa SPC lieku Alkindi. Nastavenie zároveň predpokladá, že ostatní pacienti, ktorí trpia AI samotnou, budú vyžadovať substitučné dávky hydrokortizónu, ktoré sú v súlade so SPC tabletového hydrokortizónu a nie s dávkovaním uvedeným v SPC lieku Alkindi.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Neakceptujeme odhad cieľovej populácie podľa DR. Nastavenie sme upravili, aby viac zodpovedalo klinickej realite. Pri výpočtoch sme vychádzali z prieskumu DR, ktorý uvádza počet slovenských pacientov liečených tabletovým hydrokortizónom v rámci diagnóz E23.0, E27.1, E25.0, E89.6, E25.01 a E25.08 počas rokov 2017 – 2021. Nakoľko prieskum DR uvádza všetkých pacientov spolu bez zohľadnenia veku, aplikovali sme nasledovné nastavenia:

- Pri výpočtoch sme vychádzali z údajov z najnovšieho dostupného roku (2021).
- Pri diagnóze E23.3 sme celkový počet pacientov liečených tabletovým hydrokortizónom vynásobili koeficientom 10 %, ktorý reprezentuje zastúpenie diagnózy E23.3 u detí [28].
- Pri diagnózach E27.1, E25.0, E89.6, E25.01 a E25.08 sme na počet pacientov aplikovali koeficient 12,76 %, ktorý pochádza z dát štatistického úradu SR a reprezentuje podiel ľudí do 12 rokov z celkovej populácie SR [29] pre zohľadnenie pediatrickej populácie.
- Zachovali sme pomery v rámci vekovej distribúcie pacientov, ktoré modeloval DR.

Neakceptujeme predpoklady o plnej penetrácii trhu (100 %) u detí do 6 rokov a o penetrácii 15 % u detí od 6 do 12 rokov. DR v rámci prieskumu oslovil klinických odborníkov, ktorí odhadovali podľa veku percentuálne zastúpenie detí s AI, u ktorých by použili liek Alkindi. Na základe výsledkov uvedeného prieskumu DR stanovil priemernú penetráciu trhu u detí vo veku do 6 rokov na 78,85 % a u detí od 6 do 12 rokov na 9,52 %. Tieto hodnoty aplikoval v rámci analýzy dopadu na rozpočet (BIA, z angl. budget impact analysis) v prvom kalendárnom roku (2024), pričom v roku 2029 počítal so 100 % penetráciou trhu u detí do 6 rokov a s penetráciou 15 % u detí od 6 do 12 rokov. S modelovaním penetrácie podľa DR nesúhlasíme a za maximálnu mieru dosiahnutej penetrácie považujeme hodnoty stanovené klinickými odborníkmi v populácii detí od 0 do 6 rokov, t.j. 78,85 %. Túto hodnotu volíme aj pre pacientov vo veku od 6 do 12 rokov, nakoľko aj títo pacienti spĺňajú požadované IO a zároveň predpokladáme, že aj u nich budú lekári preferovať predpisovanie lieku Alkindi pred tabletovým hydrokortizónom, resp. pokračovať s jeho predpisovaním u rozličných pacientov po dovŕšení veku 6 rokov. Dôvodom je, že pacienti vo veku od 6 do 12 rokov môžu stále profitovať z presnejšieho dávkovania, ktoré poskytuje liek Alkindi. Táto zmena je zároveň konzistentná s úpravou FEM popísanou v časti 5.1.2. Hodnotu 78,85 % preto nastavujeme ako maximálnu penetráciu v 3. kalendárnom roku od zaradenia do ZKL pre populáciu detí do 6 rokov, ako aj populáciu detí od 6 do 12 rokov. Modelujeme postupné zvyšovanie penetrácie trhu, pričom v 1. roku od zaradenia do ZKL počítame s penetráciou na úrovni 63,08 %. Táto hodnota bola vypočítaná ako maximálna dosiahnuteľná penetrácia podľa NIHO vynásobená predpokladanou penetráciou v 1. roku podľa NIHO (80 %). Penetrácia v 2. roku je vypočítaná ako priemer penetrácie v 1. a 3. roku.

Neakceptujeme predpoklad DR o zaradení lieku Alkindi do ZKL k 10/2024 a počítame s jeho zaradením od 04/2025.

Neakceptujeme dávkovanie modelované DR a meníme ho na 12 mg/m²/deň. Problematika zmeny dávkovania je detailne diskutovaná v časti 5.1.7.

Neakceptujeme nezahrnutie RDI do výpočtov dopadu na rozpočet. V rámci BIA modelujeme RDI na úrovni ■■■ % pre liek Alkindi a ■■■ % pre tabletový hydrokortizón, v súlade s údajmi uvedenými vo FEM.

Neakceptujeme zaokrúhľovanie nahor pri výpočte počtu pacientov v rámci vekovej distribúcie pacientov. Počet pacientov pri výpočtoch v rámci BIA nezaokrúhľujeme v súlade s Metodickou príručkou k FER MZ SR [30].

Tabuľka 9: Odhadovaný počet liečených pacientov v rámci jednotlivých rokov podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Pacienti vhodní na liečbu (0-6 rokov)	■	■	■	■	■
Miera penetrácie u 0-6 ročných pacientov	63,08 %	70,96 %	78,85 %	78,85 %	78,85 %
Liečení pacienti vo veku 0-6 rokov	■	■	■	■	■
Pacienti vhodní na liečbu (6-12 rokov)	■	■	■	■	■
Miera penetrácie u 6-12 ročných pacientov	63,08 %	70,96 %	78,85 %	78,85 %	78,85 %
Liečení pacienti vo veku 6- 12 rokov	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet a ďalších príloh predložených DR

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 10: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (nastavenie NIHO a alternatívny scenár)

	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov spolu	■	■	■	■	■
Scenár DR** – náklady na Alkindi pri požadovanej úhrade 14,80 €/29,60 €/59,20 € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg) – hrubý dopad**	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Nastavenie NIHO** – náklady na Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ € / ■ € / ■ € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg a nulovom doplatku pacienta – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Alternatívny scenár NIHO*** – náklady na Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ € / ■ € / ■ € a zahrnutí doplatkov ■ € / ■ € / ■ € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu (hydrokortizón)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Scenár DR** – čistý dopad lieku Alkindi pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Nastavenie NIHO** – čistý dopad lieku Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Alternatívny scenár NIHO*** – čistý dopad lieku Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade a zahrnutí doplatkov pacientov	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €

* vstup do ZKL v 04/2025

** scenár DR a nastavenie NIHO nezohľadňujú doplatky pacientov

*** alternatívny scenár NIHO vychádza z predpokladu, že by bol zachovaný návrh maximálnej ceny vo verejnej lekárni 33,71 €/ 64,17 €/ 124,60 € za liek Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg, ktorý DR uvádza v rámci svojej žiadosti, pričom rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekárni a nákladovo-efektívnou úhradou podľa NIHO by bol hradený vo forme doplatku pacienta. Alternatívny scenár predpokladá, že všetci pacienti užívajúci liek Alkindi majú limit spoluúčasti 0 €, a tak aj rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekárni a nákladovo-efektívnou úhradou NIHO bude hradený zdravotnou poisťovňou (tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 5.2.2).

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet a ďalších príloh predložených DR

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítaný na obdobia (nastavenie NIHO a alternatívny scenár)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet liečených pacientov spolu	■	■	■
Scenár DR* – náklady na Alkindi pri požadovanej úhrade 14,80 €/29,60 €/59,20 € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg) – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €
Nastavenie NIHO* – náklady na Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €/■ €/■ € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg) pri nulovom doplatku pacienta – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €
Alternatívny scenár NIHO** – náklady na Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade ■ €/■ €/■ € a zahrnutí doplatkov ■ €/■ €/■ € za balenia 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg – hrubý dopad**	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu (hydrokortizón)	■ €	■ €	■ €
Scenár DR* – čistý dopad lieku Alkindi pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €
Nastavenie NIHO* – čistý dopad lieku Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €
Alternatívny scenár NIHO** – čistý dopad lieku Alkindi pri nákladovo-efektívnej úhrade a zahrnutí doplatkov pacientov	■ €	■ €	■ €

* scenár DR a nastavenie NIHO nezohľadňujú doplatky pacientov

** alternatívny scenár NIHO vychádza z predpokladu, že by bol zachovaný návrh maximálnej ceny vo verejnej lekárni 33,71 €/ 64,17 €/ 124,60 € za liek Alkindi 50 x 0,5 mg /1 mg /2 mg, ktorý DR uvádza v rámci svojej žiadosti, pričom rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekárni a nákladovo-efektívnou úhradou podľa NIHO by bol hradený vo forme doplatku pacienta. Alternatívny scenár predpokladá, že všetci pacienti užívajúci liek Alkindi majú limit spoluúčasti 0 €, a tak aj rozdiel medzi maximálnou cenou vo verejnej lekárni a nákladovo-efektívnou úhradou NIHO bude hradený zdravotnou poisťovňou (tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 5.2.2).

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet a ďalších príloh predložených DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýza prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta potvrdzujú bioekvivalenciu lieku Alkindi s tabletovým hydrokortizónom. Prínosy na zdraví môžu vyplývať z formy lieku Alkindi, ktorá umožňuje jednoduchšie podávanie a presnejšie dávkovanie. Prípadné prínosy v porovnaní s tabletovým hydrokortizónom sú však vzhľadom na chýbajúci klinický dôkaz otáznе. V rámci hodnotenia neboli identifikované výrazné straty na zdraví spojené s užívaním lieku Alkindi.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku Alkindi, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty alebo etické presvedčenie.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie lieku Alkindi ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Liek Alkindi pacient užíva vo forme granulátu s pomocou rodičov alebo sám. Granulát sa musí podávať perorálne a nemá sa žuvať. Obal kapsuly sa nesmie prehĺtať. Liek sa má ihneď po podaní zapíť. Ak sa granulát nasype na lyžičku s mäkkou potravinou, má sa podať okamžite [3].

Tabletový hydrokortizón sa užíva po jedle, pričom u detí je možné tablety rozpoliť alebo nalámať na menšie kúsky. Malým deťom sa tablety rozdrvia a podávajú v tekutej alebo kašovitej strave [25]. DR v rámci FER uvádza, že niektorým pacientom dávajú tabletový hydrokortizón rodičia doma (polením, drvením), zatiaľ čo u iných sú individualizované dávky hydrokortizónu z jeho tabletovej formy pripravované v lekární [1].

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie pre predpisovanie lieku Alkindi. Podľa návrhu DR by tiež hradenie liečby nemalo podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [1].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Nakoľko je liek Alkindi indikovaný u detí do 12 rokov, hodnotu technológie posudzujú predovšetkým rodičia. V prieskume, ktorý DR vykonal medzi rodičmi a opatrovateľmi v rámci štúdie Infacort 003 95,5 % uviedlo, že preferuje Alkindi pred konvenčným liečivým prípravkom s obsahom hydrokortizónu. Preferencia lieku Alkindi môže súvisieť s jednoduchším podaním lieku, ktoré súvisia s formou podania a chuťou preparátu [1].

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Identifikované aspekty v rámci rovnosti v prístupe sú spojené najmä s užívaním komparátora. Príprava liečivých prípravkov z tabletového hydrokortizónu je pre lekárne časovo náročná a rodičia/opatrovatelia musia častokrát dochádzať do vzdialených lekární, ktoré tieto liečivé prípravky dispensarizujú [1]. Dá sa predpokladať, že v skupine pacientov, resp. ich rodičov/opatrovateľov s horším prístupom do lekární, bude liek Alkindi viac preferovanou možnosťou liečby.

Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku Alkindi, ktoré by mali vplyv na každodenný život.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o liečbe, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom, aké sú mílniky a ciele liečby.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

S prihliadnutím na navrhované IO, ktoré umožňuje podávanie lieku Alkindi pacientom do 12 rokov, v rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku Alkindi s súvislosťou so zraniteľnými pacientskymi skupinami.

7.4. Právne aspekty

V rámci hodnotenia boli identifikované právne aspekty implementácie lieku Alkindi. DR v žiadosti navrhol, aby rozdiel medzi požadovanou úhradou a maximálnou cenou vo verejnej lekárni pokryli pacienti cez doplatok. Podľa § 87 zákona č. 363/2011 Z. z. sa však na zásadnú časť pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie lieku Alkindi bude vzťahovať znížený limit spoluúčasti, pričom doplatky za deti vo veku do 6 rokov, ktoré tvoria väčšiu časť liečenej populácie, budú v plnej výške hrazené zdravotnou poisťovňou. U detí vo veku 6 – 12 rokov sa dá predpokladať, že časť z nich bude držiteľom preukazu fyzickej osoby s ťažkým zdravotným postihnutím a preto sa na ne bude tiež vzťahovať znížený limit spoluúčasti. Uvedené aspekty detailnejšie diskutujeme v kapitole 5.2.2.

Autori

Mgr. Alena Černáčková, PhD.
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: AČ je prvou autorkou hodnotenia; LG je druhou autorkou hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: Do hodnotenia sa nezapojil žiaden klinický odborník.
Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Cernackova A., Grajcarova L.: Liečivo hydrokortizón (Alkindi) na substitučnú liečbu adrenokortikálnej insuficiencie u dočiat a detí do 12 rokov. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL107; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Alkindi a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 31544, 31547, 31548– typ A1P – Alkindi (hydrokortizón). Dostupné 12/2024 2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31544>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31547>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31548>
 Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Odporúčania Endokrinologickej spoločnosti popisujúce postupy u pacientov s primárnou AI: Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760044; PMCID: PMC4880116. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760044/>
- [3] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Alkindi. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_sk.pdf
- [4] EMA; Alkindi Authorisation details; dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alkindi>
- [5] Verejná publikácia popisujúca postupy u detí s AI: Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions. Ther Clin Risk Manag. 2022 Jan 11;18:47-60. doi: 10.2147/TCRM.S294065. PMID: 35046659; PMCID: PMC8761033. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8761033/>
- [6] Verejná publikácia popisujúca postupy u detí s CAH: Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. J Clin Med. 2023 Apr 26;12(9):3128. doi: 10.3390/jcm12093128. PMID: 37176569; PMCID: PMC10179176. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10179176/>
- [7] Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [8] Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2023. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [9] IQWiG, hodnotenie lieku Alkindi. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://www.iqwig.de/download/a18-29_hydrocortisone_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [10] Lancashire & South Cumbria Medicines Management Group , hodnotenie lieku Alkindi. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://www.lancsmmg.nhs.uk/media/1558/alkindi-new-medicine-assessment-for-web-site.pdf>
- [11] Protokol klinickej štúdie Infacort 002. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01960530?term=NCT01960530>
- [12] Protokol klinickej štúdie Infacort 003. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02720952?term=NCT02720952>
- [13] Stanovisko EMA k odporúčaniam lieku Alkindi pre pediatrickú populáciu. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alkindi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [14] Protokol klinickej štúdie Infacort 004. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02733367?term=NCT02733367>
- [15] Správa EMA pojednávajúca o rizikách prechodu na liek Alkindi z tabletového hydrokortizónu. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-risk-acute-adrenal-insufficiency-when-switching-crushed-or-compounded-oral-hydrocortisone-formulations-alkindi-hydrocortisone-granules-capsules_en.pdf
- [16] Verejná publikácia pojednávajúca o nepresnom dávkovaní tabletového hydrokortizónu v pediatrickej populácii: Watson C, Webb EA, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. How close is the dose? Manipulation of 10 mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children. Int J Pharm. 2018 Jul 10;545(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.054. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29705101. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705101/>

- [17] Verejná publikácia pojednávajúca o dôsledkoch nepresného dávkovania hydrokortizónu: Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):719-29. doi: 10.1530/EJE-08-0874. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19168600. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19168600/>
- [18] Verejná publikácia pojednávajúca o dôsledkoch nepresného dávkovania hydrokortizónu u dospievajúcich pacientov s CAH: Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3882-8. doi: 10.1210/jc.2009-0942. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622620. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622620/>
- [19] Verejná publikácia pojednávajúca nepresnom dávkovaní hydrokortizónu u detí: Hoyer-Kuhn H, Huebner A, Richter-Unruh A, Bettendorf M, Rohrer T, Kapelari K, Riedl S, Mohnike K, Dörr HG, Roehl FW, Fink K, Holl RW, Woelfle J. Hydrocortisone dosing in children with classic congenital adrenal hyperplasia: results of the German/Austrian registry. *Endocr Connect*. 2021 May 19;10(5):561-569. doi: 10.1530/EC-21-0023. PMID: 33909597; PMCID: PMC8183617. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8183617/>
- [20] Verejná publikácia popisujúca utility všeobecnej populácie: Kind P, Hardman G, Macran S. UK Population Norms for EQ-5D. 1999. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:chy:respap:172chedp>
- [21] Verejná publikácia popisujúca metodiku znižovania utilít so zvyšujúcim sa vekom: Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [22] Verejná publikácia č. 1 pojednávajúca o utilitách asociovaných s liečbou diabetu: Matza LS, Cutts KN, Stewart KD, Norrbacka K, García-Pérez LE, Boye KS. Health state utilities associated with treatment process for oral and injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Qual Life Res*. 2021 Jul;30(7):2033-2043. doi: 10.1007/s11136-021-02808-2. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886044; PMCID: PMC8233232. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8233232/>
- [23] Verejná publikácia č. 2 pojednávajúca o utilitách asociovaných s liečbou diabetu: Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ*. 2011 Jun;12(3):219-30. doi: 10.1007/s10198-010-0224-8. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20224930. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224930/>
- [24] Verejná publikácia pojednávajúca o utilitách asociovaných s pulmonálnej arteriálnej hypertenzie: Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jun 21;12:1079-1088. doi: 10.2147/PPA.S160662. PMID: 29950821; PMCID: PMC6016589. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6016589/>
- [25] Súhrn charakteristických vlastností lieku Hydrokortizón. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0254998
- [26] Verejná publikácia pojednávajúca o CAH u detí s PAI: Capalbo D, Moracas C, Cappa M, Balsamo A, Maghnie M, Wasniewska MG, Greggio NA, Baronio F, Bizzarri C, Ferro G, Di Lascio A, Stancampiano MR, Azzolini S, Patti G, Longhi S, Valenzise M, Radetti G, Betterle C, Russo G, Salerno M. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):762-773. doi: 10.1210/clinem/dgaa881. PMID: 33247909. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247909/>
- [27] Verejná publikácia pojednávajúca o CAH a detí s PAI: Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3243-50. doi: 10.1210/jc.2004-0016. Epub 2005 Apr 5. PMID: 15811934. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811934/>
- [28] Verejná publikácia pojednávajúca o problematike hypopituitarizmu: Iglesias P. An Update on Advances in Hypopituitarism: Etiology, Diagnosis, and Current Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(20):6161. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://doi.org/10.3390/jcm13206161>
- [29] Dáta štatistického úradu SR. Dostupné online 12/2024 z odkazu: https://datacube.statistics.sk/#/view/en/vbd_dem/om7009rr/v_om7009rr_00_00_00_en
- [30] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné online 12/2024 z odkazu: <https://health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

SDR sme v procese hodnotenia liečiva hydrokortizón (Alkindi) v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom akejkoľvek výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z., ani žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.