

Liečivo berotralstat (Orladeyo) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu u pacientov vo veku od 12 rokov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

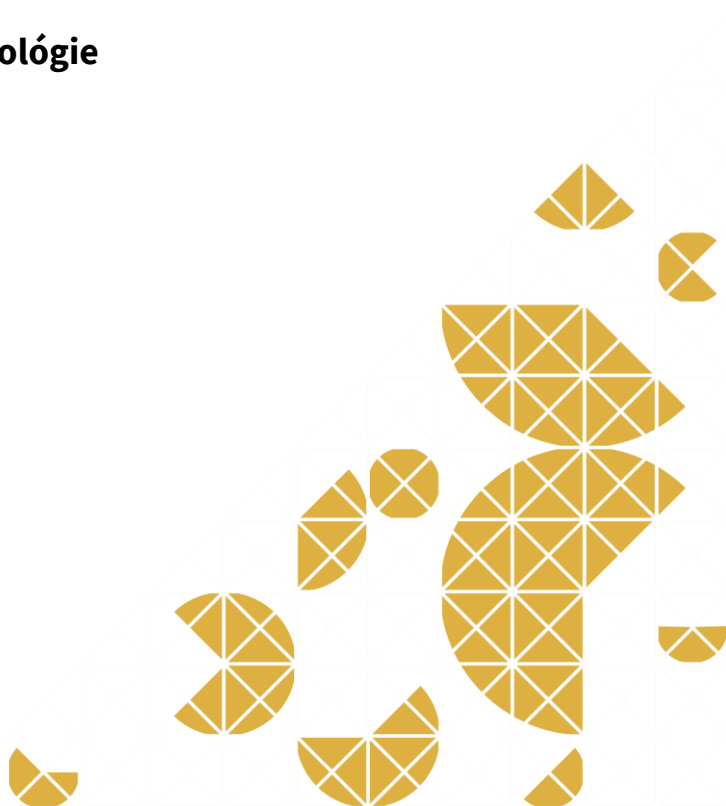
Číslo žiadosti:
33907

ATC skupina:
B06AC06

ŠÚKL kód:
7609D

Publikované dňa:
10.1.2025

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: ZHL110

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	22
3.5. Registrácia technológie (A0020)	23
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	23
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	23
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	23
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	26
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	26
4.2. Výsledky účinnosti	28
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	29
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	35
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	36
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	38
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	38
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	39
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	40
7.1. Etická analýza	40
7.2. Organizačné aspekty	41
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	41
7.4. Právne aspekty	41
8. Zdroje	43
9. Apendix	44
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	44
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	44

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Počet pacientov s HAE a spôsob ich liečby v roku 2023	21
Tabuľka 3: Rozdelenie pacientov s HAE podľa spôsobu liečby vzhľadom na LTP v roku 2023	22
Tabuľka 4: Počet a podiel pacientov liečených liekmi na záchrannú terapiu akútneho záchvatu podľa typu LTP v roku 2023	22
Tabuľka 5: Počet a podiel pacientov na jednotlivých typoch LTP na Slovensku v roku 2022	22
Tabuľka 6: Populácia pacientov spĺňajúca navrhované IO BERO (hodnotená populácia)	24
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií	27
Tabuľka 8: Komparatívna bezpečnosť BERO voči PLA v štúdií APeX-2	30

Tabuľka 9: Výsledky základného scenára predloženého DR	35
Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	36
Tabuľka 11: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	36
Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané obdobia	39

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus na diagnostiku HAE	19
Obrázok 2: Hodnotenie kvality života pacientov v štúdií APeX-2.....	29

Použité skratky

AE	z angl. adverse event - nežiaduca udalosť
AE-QoL	angl. Angioedema Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života pri angioedéme
BERO	berotralstat
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	z angl. confidence interval - interval spoľahlivosti
CrI	z angl. credible interval - interval hodnovernosti
DPH	Daň z pridanej hodnoty
DR	Držiteľ registrácie
EAG	z angl. evidence assessment group - pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov pre NICE
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ERG	z angl. evidence review group - pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov pre NICE
FE	fixné efekty
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HAE	hereditárny angioedém
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	angl. health-related quality of life - meraná cez dotazník EQ-5D a dotazníky špecifické pre ochorenie
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IV	Intravenózna forma
LANA	lanadelumab
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	angl. network meta-analysis - sieťová meta-analýza
OR	pomer šancí
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
PLA	placebo
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RaR	angl. rate ratio - pomer miery záchvatov
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia

RE	náhodné efekty
RR	angl. risk ratio - pomer rizika záchvatov
SC	Subkutánná forma
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SOC	angl. standard of care - štandardná liečba = záchranná liečba na liečbu akútnych záchvatov
SPC	sumár charakteristík lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	angl. treatment emergent adverse event - nežiaduce udalosti počas liečby
TESAE	angl. treatment emergent serious adverse event - závažné nežiaduce udalosti počas liečby
TOT	angl. time on treatment - zotrvanie na liečbe
TRAE	z angl. treatment related adverse events - nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie lieku
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
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 Orladeyo na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu u pacientov vo veku od 12 rokov, **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 11 914 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade 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 držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie. Bola preukázaná horšia účinnosť lieku Orladeyo voči komparátoru Takhzyro (lanadelumab). Orladeyo nespĺňa kritériá podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. Odporúčame ho kategorizovať iba u pacientov, ktorí v minulosti boli liečení androgénmi aj lanadelumabom alebo nie sú na tieto liečby vhodné.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (úpravy sú znázornené preškrtnutím a tučným písmom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať ~~a)~~ na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí **spĺňajú všetky nasledujúce body:**

1. aj napriek primeranej **predošlej** liečbe androgénmi **aj lanadelumabom** na **tieto liečby** neodpovedali, alebo ktorí **tieto liečby** netolerujú alebo **sú** u nich **tieto liečby kontraindikované,**
2. mali za posledných 12 mesiacov aspoň 12 zdokumentovaných záchvatov

Kritérium účinnosti liečby je minimálne 50 % redukcia počtu záchvatov za 12 mesiacov. V prípade, že k uvedenej redukcii nedôjde, liečba prestáva byť hradenou.

~~b) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí sú liečení lanadelumabom, spĺňajú kritérium účinnosti liečby, avšak liečba nie je pacientom dostatočne tolerovaná a je pre neho vhodnejšia perorálna cesta podania lieku. Kritérium účinnosti liečby je minimálne 50 % redukcia počtu záchvatov za 12 mesiacov v porovnaní so stavom pred zahájením dlhodobej profylaktickej liečby. V prípade, ak uvedená podmienka nie je splnená, liečba prestáva byť hradenou.)“~~

Odporúčame zvážiť prehodnotenie nákladovej efektívnosti liečiva lanadelumab (liek Takhzyro). Na základe údajov z hodnotenia lieku Orladeyo považujeme za veľmi pravdepodobné, že liek Takhzyro v súčasnosti nespĺňa podmienky kategorizácie a môže byť výrazne nákladovo neefektívny. Ministerstvo má možnosť vyžiadať si z vlastného podnetu aktualizovaný farmako-ekonomický rozbor podľa §93 zákona 363/2011 Z. z.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavé genetické ochorenie, ktoré spôsobuje epizodické opuchy podkožného a submukózneho tkaniva, pričom najväčšie riziko predstavujú opuchy hrdla a hrtna, ktoré môžu viesť k zaduseniu. Choroba vzniká v dôsledku deficitu alebo dysfunkcie C1-INH, čo vedie k nadprodukcii bradykinínu a zvýšenej priepustnosti cievnych stien. HAE významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, spôsobuje bolesť, obmedzenie pohybu, problémy s dýchaním a trávením, a môže byť život ohrozujúce.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **BERO** = berotralstat
- Komparátorom je:
 - **LANA** = lanadelumab
 - **SOC (angl. standard of care)** = štandardná terapia – záchranná liečba pri akútnom záchvate (ikatibant a C1 inhibítor)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **BERO preukázal prínos v liečbe pacientov s HAE typu 1 alebo 2 vo veku 12 a viac rokov v porovnaní s SOC. BERO nepreukázal prínos voči LANA v liečbe týchto pacientov, nakoľko má horšiu účinnosť ako LANA.** Prínos voči SOC bol preukázaný v miere zníženia záchvatov na základe klinickej štúdie APeX-2, ktorá porovnávala liečbu intervenciou BERO oproti komparátoru PLA + SOC u populácie pacientov s HAE typu 1 alebo 2 vo veku 12 a viac rokov. BERO dosiahol horšiu účinnosť ako LANA v znižovaní miery záchvatov na základe sieťovej meta-analýzy (angl. network meta-analysis, NMA) autorov Watt et al. (2023).
- **Celkové prežívanie (angl. overall survival, OS) nebolo v štúdiách sledované.**
- **V štúdií APeX-2 bol pozorovaný štatistický významný pomer miery záchvatov BERO voči PLA + SOC** s $RaR^1 = 0,56$ (95 % CI: 0,41 - 0,77). Zníženie priemernej miery záchvatov začalo v priebehu prvého mesiaca a pretrvávalo počas celého 24-týždňového obdobia.
 - V skupine s dávkou BERO 150 mg bola miera záchvatov HAE významne znížená u pacientov s 2 alebo viac záchvatmi na začiatku (1,76 oproti 2,92 záchvatu za mesiac pre BERO a PLA, $P = 0,005$) a u pacientov s menej ako 2 záchvatmi na začiatku (0,50 oproti 1,45 záchvatu za mesiac pre BERO a PLA, $P = 0,009$).
- **BERO dosiahol horšiu účinnosť ako LANA v znižovaní miery záchvatov na základe NMA autorov Watt et al. (2023).**

Komparátor LANA v dávke 300 mg Q2W² dosiahol o 77 % nižšiu mieru záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO 150 mg so štatisticky významným $RaR = 0,23$ (95 % CI: 0,10 - 0,55; $p = 0,0009$). Pri užívaní LANA v dávke 300 mg Q4W³ bola pozorovaná o 52 % nižšia miera záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO 150 mg so štatisticky významným $RaR = 0,48$ (95 % CI: 0,25 - 0,94; $p = 0,0311$).

Pravdepodobnosť ≥ 90 % redukcie mesačnej miery záchvatov HAE bola 6,9-krát vyššia pri LANA 300 mg Q2W v porovnaní s BERO 150 mg s $RR^4 = 6,87$ (95 % CI: 3,62 - 10; $p < 0,0001$). Podobne bola pravdepodobnosť ≥ 90 % redukcie mesačnej miery záchvatov HAE 5,38-krát vyššia pri LANA 300 mg Q4W v porovnaní s BERO 150 mg s $RR = 5,38$ (95 % CI: 2,12 - 8,75; $p = 0,0004$).

- **Zlepšenie kvality života pri liečbe BERO nebolo v porovnaní s PLA + SOC štatisticky významné ani klinicky relevantné.** DR nepredložil porovnanie BERO voči LANA v kvalite života a NMA nezahŕňala toto porovnanie, kvalitu života pacientov na BERO voči LANA tak nebolo možné vyhodnotiť.
- **Z hľadiska bezpečnosti bola liečba BERO spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí počas liečby** (angl. treatment emergent adverse events, TEAE) ako SOC počas 24-týždňového obdobia (85 % s BERO 150 mg a 77 % s PLA). TEAE, ktoré sa v štúdií vyskytli najčastejšie (> 10 % v akejkoľvek liečebnej skupine) boli bolesť brucha, vracanie, hnačka a bolesť chrbta. Gastrointestinálne abdominálne TEAE boli vo všeobecnosti stupňa 1 alebo 2, vyskytli sa predovšetkým počas prvého mesiaca liečby a po čase vymizli.
DR nepredložil porovnanie BERO voči LANA z hľadiska bezpečnosti a NMA nezahŕňala toto porovnanie, bezpečnosť pacientov na liečbe BERO voči LANA tak nebolo možné vyhodnotiť.
- **Limitáciou štúdie APeX-2** je nízky počet pacientov ($n=80$) a krátky zber údajov o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti BERO voči SOC (24-týždňov).

Ďalšou limitáciou je externá validita výsledkov. Existuje nesúlad medzi terapeutickými postupmi v štúdií APeX-2 a klinickou praxou v hodnotenej populácii na Slovensku. V dôsledku týchto rozdielov môže byť prínos BERO v klinickej praxi iný aký bol pozorovaný v štúdií. Iba polovica pacientov v štúdií bola v predchádzajúcej liečbe liečená androgénmi (v skupine BERO 53 % a v skupine

PLA 63 %), pričom podľa požadovaného indikačného obmedzenia musia všetci pacienti v hodnotenej populácii byť predliečení androgénmi. Takmer polovica pacientov v štúdiu užívala v predchádzajúcej liečbe profylaxiu C1-INH, čo nie je na Slovensku praxou.

- **NMA od autorov Watt et al. (2023) považujeme za najlepší dostupný zdroj pre porovnanie účinnosti BERO voči LANA.** Ako nedostatok NMA považujeme slabý popis heterogenity medzi štúdiami. Štúdie však považujeme za dostatočne podobné na to, aby umožnili kombináciu údajov v NMA.

Inklúzne kritériá pre zaradenie štúdií do siete NMA boli z veľkej časti v súlade s navrhovaným IO DR – išlo o pacientov s HAE typu 1 alebo 2 vo veku nad 12 rokov. Významnou limitáciou však bolo nezohľadnenie predchádzajúcej liečby pacientov, konkrétne používania LANA a androgénov, čo mohlo znížiť aplikovateľnosť záverov NMA o účinnosť v hodnotenej populácii na Slovensku.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **BERO pri požadovanej výške úhrady 11 914 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie BERO [REDACTED] voči LANA. BERO dosiahol ICUR voči SOC na úrovni [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola [REDACTED]-tisíc €/QALY. Úhrada za balenie by podľa základného scenáru DR mohla byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **V NIHO nastavení BERO nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti voči LANA podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. a je nevyhnutná úprava indikačného obmedzenia. Podľa NIHO nastavenia je liečba BERO pre pacienta v priemere horšia ako liečba LANA.** Pacienti na liečbe BERO oproti liečbe LANA dosahujú záporné QALY. Kategorizáciu preto podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia, pričom BERO posúvame do ďalšej línie pre pacientov, ktorí už absolvovali liečbu androgénmi a LANA alebo na tieto liečby neboli vhodní.
 - DR v predloženom modeli používa pre modelovanie prínosu údaje z naivného porovnania BERO voči LANA. Naivné porovnanie má nízku validitu a štandardne údaje o účinnosti vychádzajúce z naivného porovnania neakceptujeme. Použitie naivného porovnania zásadne zvýhodňuje BERO voči LANA. Už v základnom scenári DR však bola modelovaná horšia účinnosť BERO voči LANA v znížení miery záchvatov (pacienti na BERO majú o [REDACTED] % viac záchvatov ako na LANA), čo vedie pri ostatných NIHO zmenách k zápornému inkrementálnemu QALY liečby BERO voči LANA. Preto nepovažujeme za potrebné do modelu zapracovať výsledky NMA. V prípade zapracovania údajov z NMA do modelu nákladovej efektívnosti by výsledné inkrementálne QALY v NIHO nastavení boli výrazne viac záporné.
- BERO dosahuje ICUR voči SOC v NIHO nastavení na úrovni 3,4 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. BERO dosahuje klinický prínos voči SOC + [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

Ak predpokladáme úpravu indikačného obmedzenia, aby bol liek Orladeyo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 11 194 €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je využitie výsledkov štúdie APeX-2 o počte záchvatov subjektívne vyhodnotených pacientmi a modelovanie prínosu do konca časového horizontu na základe dát s krátkym sledovaním.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

¹ angl. rate ratio – pomer miery záchvatov

² Podaný každé 2 týždne

³ Podaný každé 4 týždne

⁴ angl. risk ratio – pomer rizika záchvatov

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu voči SOC):

- Úprava výšky disutílít za subkutánne a intravenózne podanie liečby
- Úprava podielu pacientov na liečbe ikatibantom a C1-inhibítorom v ramene BERO a SOC, úprava výšky iných nákladov spojených so záchvatom v ramene SOC
- Aktualizácia nákladov za Ikatibant a C1-INH podľa platného ZKL
- Zahrnutie nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia BERO
- Zahrnutie nákladov na odpad C1-inhibítora
- Úprava požadovanej úhrady BERO so zohľadnením 5 % DPH

Ostatné úpravy:

- Úprava nákladov LANA podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku (MEA) k lieku Takhzyro

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) a zároveň čistý dopad za liečbu liekom Orladeyo pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške ■ mil. €.** Odhad sumárneho dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu. Čistý dopad liečby liekom Orladeyo je spojený s vysokou neistotou vzhľadom na nezohľadnenie nákladov na akútnu liečbu. Predpokladáme, že liek Orladeyo by mal nižší čistý dopad na rozpočet pri zohľadnení nákladov na akútnu liečbu záchvatov.

Zmena indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie na liečbu pacientov, ktorí neodpovedajú alebo netolerujú alebo sú kontraindikovaní na liečbu lanadelumabom a v minulosti boli liečení androgénmi resp. boli na túto liečbu kontraindikovaní.** BERO nepreukázal prínos v znížení miery záchvatov voči LANA a v modeli dosiahol negatívne QALY. BERO tak nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti voči LANA podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. BERO však predstavuje ďalšiu profylaktickú možnosť liečby pacientov s HAE, ktorí by v súčasnosti boli liečení iba SOC bez LTP.

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 neefektívne 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	26.03.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	27.03.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ⁵
Vydanie NIHO hodnotenia	10.01.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	163 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	290 dní

⁵ Zákonomom 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 berotralstat v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s hereditárnym angioedémom v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní berotralstat zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva berotralstat?

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"> • Hereditárny angioedém • MKCH-10⁶: D84.1 <p>Populácia podľa EMA⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na rutinnú prevenciu opakovaných záchvatov hereditárneho angioedému (hereditary angioedema, HEA) u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať: <ol style="list-style-type: none"> a) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí <ol style="list-style-type: none"> 1. aj napriek primeranej liečbe androgénmi na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná, 2. mali za posledných 12 mesiacov aspoň 12 zdokumentovaných záchvatov b) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí sú liečení lanadelumabom, splňajú kritérium účinnosti liečby, avšak liečba nie je pacientom dostatočne tolerovaná a je pre neho vhodnejšia perorálna cesta podania lieku. <p>Kritérium účinnosti liečby je minimálne 50 % redukcia počtu záchvatov za 12 mesiacov v porovnaní so stavom pred zahájením dlhodobej profylaktickej liečby. V prípade, ak uvedená podmienka nie je splnená, liečba prestáva byť hradenou.</p> • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách:
-----------------------------------	--

⁶ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

⁷ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Centrum pre hereditárny angioedém, Klinika detí a dorastu v UNM a JLF UK Martin ○ Centrum pre hereditárny angioedém, Klinika pneumológie a ftizeológie UNM a JLF UK Martin ○ Centrum pre hereditárny angioedém, ambulancia klinickej imunológie, V. interná klinika LF UK a UNBA Ružinov ○ Špecializovaná imunologická ambulancia Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ALG (alergológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	BERO (berotralstat)
Komparátor (z angl. Control)	LANA (lanadelumab) SOC (angl. standard of care) – záchranná terapia na liečbu akútnych záchvatov (liečivá ikatibant a C1-inhibítor)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miera zníženia počtu HAE záchvatov <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁸ a dotazníky špecifické pre ochorenie
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) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie 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: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie 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.

⁸ [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.

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 rozdielneho 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 všetkých 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).
- Klinické postupy vypracované MZ SR.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁹).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 22.11.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 6.12.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia ku 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.

⁹ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

- 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 ku 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 €.

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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € 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, 2]

Hereditárny angioedém (angl. hereditary angioedema, HAE) je zriedkavé ochorenie s odhadovanou prevalenciou približne 1:50 000, pričom na Slovensku sa výskyt odhaduje na 1:45 000 obyvateľov (Národný register HAE). Vzniká najmä v dôsledku mutácie génu *SERPING1*, čo vedie k deficitu alebo dysfunkcii C1-INH. C1-INH je enzým, ktorý za normálnych okolností pomáha regulovať tvorbu bradykinínu, ktorý sa podieľa na zrážaní krvi a zápale. Nedostatok alebo dysfunkcia C1-INH vedie k nadprodukcii bradykinínu, čím sa zvyšuje priepustnosť cievnych stien a vzniká angioedém. Choroba sa prejavuje epizodickými opuchmi podkožného alebo submukózneho tkaniva. Na rozdiel od častejšieho histamínom sprostredkovaného angioedému je HAE nezávislý od alergických mechanizmov.

Závažnosť záchvatu HAE závisí nielen od frekvencie a trvania záchvatu, ale aj od miesta a súvisiacich symptómov. Opuch môže byť lokalizovaný súčasne na viacerých miestach. Opuchy hrdla/hrtana alebo úst sú menej časté ako opuchy končatín a trupu, ale predstavujú najväčšie riziko pre pacientov v dôsledku sťaženého prehltania alebo dýchania a rizika úmrtia v dôsledku zadusenía.

HAE výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a ich každodenné fungovanie. Ataky spôsobujú bolesť, obmedzenie pohybu, problémy s trávením či dýchaním a môžu byť život ohrozujúce. Pacienti sú vystavení vyššiemu riziku úmrtnosti, najmä ak nie sú správne diagnostikovaní a liečení. Opuch hrdla/hrtana alebo úst môže predstavovať život ohrozujúce riziko zadusenía tým, že bráni prehltaniu alebo dýchaniu. Najčastejšie postihnutými miestami sú trup a končatiny.

Hoci ochorenie nevedie k dlhodobej invalidizácii, v niektorých prípadoch môže spôsobiť krátkodobú pracovnú neschopnosť, najmä pred začiatkom adekvátnej liečby. Moderné možnosti profylaxie a akútnej liečby významne znižujú záťaž pre pacientov. Napriek tomu predstavuje HAE značné náklady pre systém zdravotnej starostlivosti a spoločnosť, vrátane ekonomickej záťaže pre opatrovateľov.

Klasifikácia [1]

HAE sa delí na tri hlavné typy:

1. **HAE-I:** Charakterizovaný zníženou hladinou a funkciou inhibítora C1 esterázy (C1-INH). Tento typ tvorí približne 85 % prípadov.
2. **HAE-II:** Má normálnu alebo zvýšenú hladinu C1-INH, ale jeho funkcia je znížená, pričom tvorí asi 15 % prípadov.
3. **HAE s normálnou hladinou a normálnou funkciou C1-INH (HAE nC1-INH):** Tento typ je zriedkavý a jeho mechanizmy nie sú vždy jasné.

Typy HAE-I a HAE-II sú najčastejšie a vznikajú v dôsledku mutácie génu *SERPING1*, čo vedie k deficitu alebo dysfunkcii C1-INH. Tento enzým za normálnych okolností reguluje produkciu bradykinínu, ktorý je hlavnou príčinou edému.

Závažnosť a symptómy [1]

Závažnosť ochorenia závisí od:

- Frekvencie a trvania atakov.
- Lokalizácie opuchov, najmä v oblasti hrdla a dýchacích ciest, ktoré môžu byť život ohrozujúce.
- Symptómov, ktoré môžu zahŕňať intenzívnu bolesť, prekážky v trávení alebo dýchaní, a iné závažné prejavy.

Ataky môžu byť nepredvídateľné a vysilujúce, pričom často vedú k významným obmedzeniam v každodennom živote pacientov. Laryngeálny edém, ktorý postihuje dýchacie cesty, predstavuje hlavné riziko úmrtia.

Symptómy:

- **Kožné a podkožné opuchy:** Časté na končatinách, tvári, alebo trupe, môžu byť asymetrické a zasiahnuť veľké oblasti. Tieto epizódy sú mimoriadne bolestivé a obmedzujú pohyb. horné končatiny sú postihnuté častejšie ako dolné končatiny
- **Gastrointestinálne záchvaty:** Prejavujú sa silnými bolesťami brucha, nevoľnosťou, vracaním, a hnačkou, ktoré sú spôsobené opuchom črevnej steny a môžu viesť k obštrukcii.
- **Laryngeálne záchvaty:** Život ohrozujúce opuchy v oblasti hrtana alebo jazyka, ktoré môžu spôsobiť udusenie.

Opuch sa môže vyskytnúť asymetricky, pričom môže postihnúť veľké oblasti rúk alebo nôh. Hoci tieto epizódy zriedka vedú k hospitalizácii, môžu mať zásadný vplyv na každodenné aktivity.

Pacienti zvyčajne uvádzajú, že prvé príznaky sa objavia v neskorom detstve alebo v ranej adolescencii. V medzinárodnom prieskume mali pacienti s HAE I/II priemerný vek nástupu 11,5 roka so širokým vekovým rozsahom od 0 do 58 rokov. Vo veku 12 rokov je symptomatických 25 % dievčat a 50 % chlapcov s HAE. Vo veku 23, resp. 25 rokov je symptomatických 90 % mladých žien, resp. mužov.

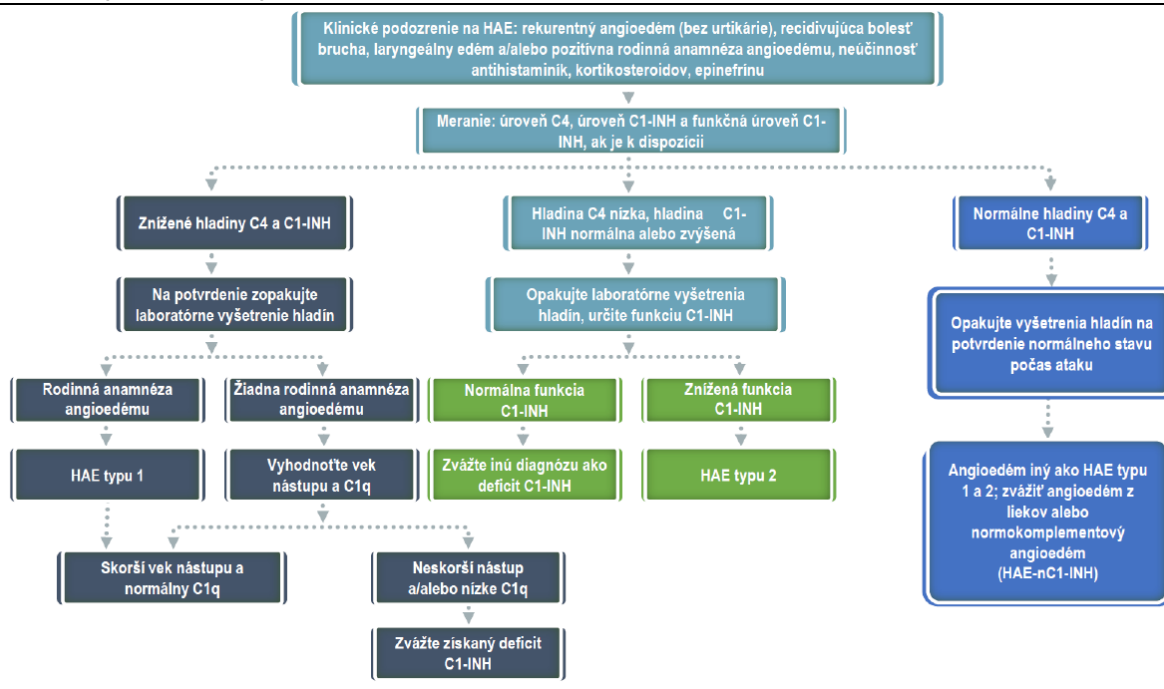
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika [2]

Diagnóza je založená na dôkladnej anamnéze zameranej na symptómy a rodinný výskyt ochorenia, vrátane nevysvetliteľných úmrtí (napr. na udusenie). Ak sa symptómy objavia v dospelosti, je potrebné vyhodnotiť liekovú anamnézu a pátrať po znakoch lymfoproliferatívnych alebo autoimunitných ochorení.

Približne 20 – 25 % pacientov má de novo mutáciu, takže rodinná anamnéza nemusí byť prítomná. Diagnostika zahŕňa vyšetrenie koncentrácie C4 a koncentrácie a funkcie C1-INH. Znížená hladina C4 je u väčšiny pacientov s HAE indikátorom ochorenia. Klasifikácia typu HAE sa stanovuje na základe vyšetrenia C1-INH, pričom genetická analýza génu *SERPING1* môže diagnózu podporiť, ale nie je nevyhnutná.

Obrázok 1: Algoritmus na diagnostiku HAE



Zdroj: [1]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba [2]

Na Slovensku sú dostupné štandardné operačné postupy (ŠOP) k diagnostike a liečbe HAE z roku 2023, ktoré vychádzajú z medzinárodného postupu vytvoreného na základe konsenzu medzi Európskou akadémiou alergológie a klinickej imunológie (EAACI) a Svetovou alergologickou organizáciou (WAO) [3]. Nižšie preto reportujeme iba odporúčanú liečbu podľa ŠOP.

Odporúčaná liečba podľa ŠOP

Cieľom liečby HAE je dosiahnutie plnej kontroly nad ochorením, t. j. žiadne záchvaty angioedému. Liečebná stratégia má 2 hlavné ciele – zvládnutie akútneho ataku a profylaxia atakov.

Stratégia liečby pozostáva z troch smerov:

1. **Záchranná liečba** (on demand) akútnych záchvatov.
2. **Krátkodobá profylaxia** (pred rizikovou situáciou) odporúča sa pred plánovaným výkonom, pri ktorom môže nastať akútny atak – operačné výkony, endoskopické vyšetrenia tráviaceho alebo dýchacieho traktu, endotracheálna intubácia, stomatologické ošetrenie (extrakcia zuba, dentálna hygiena), gynekologické vyšetrenie.
3. **Dlhodobá profylaxia** (angl. long-term prophylaxis, LTP).

Záchranná liečba (on demand)

Pri každom záchvate (atak) HAE je potrebné zvážiť podanie okamžitej liečby. Záchvaty postihujúce horné dýchacie cesty alebo s rizikom ich postihnutia vyžadujú okamžitú liečbu, ktorá by mala byť zahájená čo najskôr po identifikácii príznakov. Dostupné možnosti akútnej liečby zahŕňajú koncentrát C1 inhibítora vyrobený z plazmy (pdC1-INH), rekombinantne vyrobený C1 inhibítor (rhC1-INH) a antagonistu bradykinínových receptorov – ikatibant.

1. C1 inhibítor vyrobený z plazmy (pdC1-INH)
 - Vyrába sa z ľudskej plazmy darcov, prechádza purifikáciou, pasterizáciou a vírusovou filtráciou.
 - Má veľmi dobrú toleranciu s minimálnym rizikom alergických reakcií.
 - Bez obmedzenia veku, vhodný aj pre tehotné a dojčiace ženy.
 - Dávkovanie: 20 IU/kg telesnej hmotnosti. Možno zvážiť intravenóznú auto-aplikáciu po zaškolení.
2. Rekombinantný C1 inhibítor (rhC1-INH)
 - Vyrábaný z mlieka transgénnych králikov, s biologickým polčasom približne 3 hodiny.
 - Vhodný pre deti od 2 rokov.
 - Dávkovanie: 50 IU/kg hmotnosti (u dospelých a detí do 84 kg hmotnosti) – t. j. obvykle 2100 IU. U dospelých s hmotnosťou väčšou ako 84 kg sa podáva 4200 IU intravenózne (2 liekovky). U spolupracujúcich pacientov je možné zvážiť aj intravenóznú auto-aplikáciu po dôslednom zaškolení.
3. Ikatibant
 - Syntetický antagonist bradykinínových receptorov B2, dostupný vo forme subkutánnej injekcie.
 - Umožňuje jednoduchú autoaplikáciu, vhodný pre deti od 2 rokov.
 - V priebehu 24 hodín nie sú povolené viac ako 3 dávky.
 - Bežné vedľajšie účinky zahŕňajú miernu bolesť alebo začervenanie v mieste podania.
 - Liečba musí byť aplikovaná čo najskôr, ideálne do jednej hodiny od začiatku záchvatu, aby sa minimalizovali riziká a závažnosť symptómov.

Dlhodobá profylaxia (LTP)

Individuálne u každého pacienta s HAE je treba zvážiť LTP. Pri rozhodovaní sa o jej indikácii je nutné zobrať do úvahy:

- frekvenciu akútnych atakov, ich závažnosť,
- vplyv na kvalitu života pacienta,
- dostupnosť zdravotnej starostlivosti a
- potrebu používania on demand medikácie.

Prehodnotenie indikácie je potrebné vykonať minimálne raz ročne, podľa posledných odporúčaní pri každej kontrole pacienta. Aj pri podávaní dlhodobej profylaktickej liečby sa môžu vyskytnúť akútne ataky, preto pacient musí mať stále zabezpečenú záchrannú on demand liečbu.

Prvá línia LTP:

Odporúča sa pdC1-INH, lanadelumab alebo berotralstat ako liečba LTP prvej línie u pacientov s HAE I/II. Ak sú dostupné všetky tri lieky v prvej línie LTP, výber, ktorý z nich použiť, by sa mal uskutočniť na základe spoločného rozhodnutia pacienta a lekára.

- Intravenózne koncentráty C1 inhibítora určené na dlhodobú profylaxiu nie sú v SR k dispozícii a nie sú v tejto indikácii schválené. Možnosťou je podkožná forma koncentrátu humánneho C1-INH podávaná 2x týždenne. Podkožná forma koncentrátu humánneho C1-INH v súčasnosti predstavuje jedinou možnú alternatívu LTP pre tehotné ženy.
- Lanadelumab je indikovaný na dlhodobú profylaxiu akútnych atakov HAE. Nie je indikovaný na zvládnutie akútneho ataku. Podáva sa subkutánne v dávke 300 mg každých 14 dní. Pri dosiahnutí plnej kontroly nad ochorením a absencii atakov možno za istý čas (6 – 12 mesiacov) zvážiť podávanie raz za 4 týždne, avšak treba postupovať vysoko individualizovane. Podľa medzinárodných odporúčaní ide o jeden z nástrojov prvej línie dlhodobej preventívnej liečby HAE.
- Berotralstat v dávke 150 mg 1x denne (obvykle po hlavnom jedle). Vzhľadom na perorálnu formu aplikácie je tiež jedným z nástrojov v prvej línii LTP.

Druhá línia:

- Atenuované androgény – použitie je nutné vždy individuálne zvážiť pre vysoké riziko nežiaducich účinkov. Tieto lieky sú kontraindikované počas tehotenstva a u detí a adolescentov. Používa sa čo najnižšia dávka – môže sa pohybovať od 100 mg každý druhý deň až po 200 mg 3x denne. Dávka vyššia ako 200 mg danazolu denne sa však z dlhodobého hľadiska neodporúča. Titrácia dávky sa má uskutočňovať na základe klinickej odozvy a nie na základe laboratórnych parametrov C4 a C1-INH.

- Antifibrinolytiká sa v súčasnosti na dlhodobú profylaxiu neodporúčajú. Kyselina tranexámová v perorálnej forme je v SR k dispozícii len na mimoriadny dovoz so súhlasom MZ SR. Možno ju použiť ako druhú líniu pre detských pacientov prípadne u žien vo fertílno m veku.

Každý pacient by mal mať vypracovaný individuálny liečebný plán, ktorý zahŕňa postup pri liečbe akútneho záchvatu ako aj pri STP pred rizikovou udalosťou. Pacienti s HAE by mali mať dostupnú vysokošpecializovanú starostlivosť, ktorá je poskytovaná v Centrách pre HAE. Každý pacient z diagnostikovaných HAE musí byť vyšetrený a sledovaný v centre s dostatočnými skúsenosťami pre liečbu HAE – na Slovensku je to Centrum pre hereditárny angioedém v Univerzitnej nemocnici Martin a Centrum pre hereditárny angioedém v Univerzitnej nemocnici Bratislava - Ružinov.

Klinická prax na Slovensku

Klinická prax sa pravdepodobne líši od ŠOP uvedených vyššie – indikačné obmedzenia (IO) liečiv, spotreba liečiv podľa dát NCZI, ani odhad lekárov pre DR sa nezhoduje s ŠOP.

DR predložil súhrn zistení z registra HAE na Slovensku za rok 2023 cez neverejnú časť portálu [1].

Za rok 2023 bolo celkovo evidovaných ■■■ pacientov s HAE (■■■ prevalentných a ■■■ novodiagnostikovaných), pričom všetci pacienti mali diagnostikovaný HAE typu I alebo II. Spomedzi všetkých evidovaných pacientov bola väčšina (n=■■■; ■■■ prevalentných a ■■■ novodiagnostikovaných) vo veku 12 a viac rokov a z nich celkovo ■■■ (■■■ %) pacientov užívalo dlhodobú profylaxiu (LTP), ■■■ pacientov (■■■ %) neužívalo LTP a o ■■■ pacientoch nebola informácia o stave užívania LTP dostupná (pozri Tabuľka 2). ■■■ pacientov sa lieči berotralstatom v rámci extenzie klinickej štúdie (pozri Tabuľka 3).

Aktuálny podiel pacientov liečených lanadelumabom v dávkovacej frekvencii každé 4 týždne (q4w) ■■■ % (■■■ pacientov), pričom k zmene dávkovacej frekvencie z každých 2 týždňov (q2w) na q4w dochádza najskôr rok po iniciácii liečby (prvých 12 mesiacov sú pacienti vždy liečení v režime q2w).

Pre porovnanie a transparentnosť uvádzame hodnoty zo spracovania údajov z registra HAE na Slovensku za rok 2022 spoločnosti PharmIn, ktoré sme našli voľne dostupné online [4]. V roku 2022 bolo evidovaných 128 živých pacientov s HAE, pričom 74 pacientov užívalo LTP (58 %), 41 pacientov bolo bez LTP (32 %), 2 pacienti neužívali žiadnu liečbu (2 %) a u 8 pacientoch chýbal záznam o profylaktickej liečbe (9 %). Zastúpenie jednotlivých liečiv LTP je uvedené v tabuľke nižšie.

Zo staršej analýzy registra HAE, Čo sa týka profylaxie, 44% užíva atenuované androgény, 13% tranexámovú kyselinu, po 2% buď C1-inhibitor vyrábaný z humánnej plazmy (pd-C1-INH) alebo rekombinálny (rh-C1-INH). 39% pacientov neužíva profylaktickú liečbu. Akútne ataky boli v 30% liečené danazolom, v 26% ikatibantom, v 23% pd-C1-INH a v 21% rh-C1-INH.

Tabuľka 2: Počet pacientov s HAE a spôsob ich liečby v roku 2023

Pacienti s HAE (rok 2023, prevalentní + novodiagnostikovaní)	Počet pacientov	%
Celkový počet pacientov	■■■	■■■
Z toho HAE I a II	■■■	■■■
Z toho vek 12+	■■■	■■■
Z toho:		
a) LTP	■■■	■■■
- Androgény (off-label) - reagujú	■■■	■■■
- Androgény (off-label) - nereagujú	■■■	■■■
- Berotralstat (v rámci extenzie klinickej štúdie)	■■■	■■■
- Kyselina tranexámová (off-label)	■■■	■■■
- C1-INH s.c. (Berinert) ako LTP	■■■	■■■
- Lanadelumab	■■■	■■■
b) Bez LTP	■■■	■■■
- Nie je indikovaná	■■■	■■■
- Kontraindikovaní na androgény a žiadna iná LTP	■■■	■■■
- Nereagujú alebo netolerujú androgény a žiadna iná LTP	■■■	■■■

Pacienti s HAE (rok 2023, prevalentní + novodiagnostikovaní)	Počet pacientov	%
- Nekompliantní pacienti		
c) Bez informácie o stave LTP		

Zdroj: [1]

Tabuľka 3: Rozdelenie pacientov s HAE podľa spôsobu liečby vzhľadom na LTP v roku 2023

LTP	Počet pacientov	%
Lanadelumab		
Berotrastat (v rámci extenzie klinickej štúdie)		
Androgény (nereagujúci pacienti) – kritérium splnené*		
Iné LTP (kyselina tranexámová, s.c. C1-INH, androgény – reagujúci pacienti) – kritérium nespĺnené*		
Bez LTP – nespĺnenie všeobecných kritérií na iniciáciu LTP (nízky počet záchvatov)		
Bez LTP – nekompliantní pacienti – kritérium splnené*		
Bez LTP – nekompliantní pacienti – kritérium nespĺnené*		
Neznámy stav LTP		
Spolu		

*HAE I alebo II, vek 12+, nereagovanie, netolerancia alebo kontraindikácia na androgény a 12 a viac dokumentovaných záchvatov za posledných 12 mesiacov

Zdroj: [1]

Tabuľka 4: Počet a podiel pacientov liečených liekmi na záchrannú terapiu akútneho záchvatu podľa typu LTP v roku 2023

Záchranná liečba	Lanadelumab	Berotrastat	Bez LTP
Ikatibant			
Ikatibant + pdC1-INH (Berinert)			
Ikatibant + rhC1-INH (Ruconest)			
Ikatibant + sebetralstat v rámci štúdie			
rhC1-INH (Ruconest)			
pdC1-INH (Berinert)			
Neznáme			
Spolu			

Zdroj: [1]

Tabuľka 5: Počet a podiel pacientov na jednotlivých typoch LTP na Slovensku v roku 2022

Profilaxia	Počet pacientov	Proporcja
Danazol	45	61 %
Lanadelumab	16	22 %
Berotrastat	8	11 %
Kyselina tranexámová	3	5 %
pdC1-INH	1	2 %
rhC1-INH	1	2 %
Spolu	74	100 %

Zdroj: [4]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Berotrastat (BERO) (ATC: B06AC06) [5]

Každá tvrdá kapsula lieku Orladeyo obsahuje 150 mg berotrastatu (vo forme dihydrochloridu).

Orladeyo je indikovaný na rutinnú prevenciu opakovaných záchvatov hereditárneho angioedému (hereditary angioedema, HEA) u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov.

Orladeyo nie je určené na liečbu akútnych záchvatov HAE

Dávkovanie: Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg je 150 mg berotrastatu raz denne.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Orladeyo je indikovaný na rutinnú prevenciu opakovaných záchvatov hereditárneho angioedému (hereditary angioedema, HEA) u dospelých a dospelujúcich pacientov vo veku od 12 rokov [5]. Orladeyo mal v minulosti status liečby na zriedkavé ochorenie (tzv. orphan liek), ale na požiadanie DR mu bol odobraný status orphan lieku.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V súčasnosti technológia nie je na Slovensku kategorizovaná.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadovaná úhrada za balenie lieku Orladeyo 28 x150 mg s 10 % DPH je na úrovni 12 481,28 €, čo je zároveň maximálnou úhradou zdravotnej poisťovne vo verejnej lekárni. DR predpokladá nulový doplatok v ZKL. Od nového roka sa zmenila DPH na lieky, prepočítaná požadovaná úhrada za balenie lieku Orladeyo 28 x150 mg s 5 % sadzbou DPH je na úrovni 11 913,95 €, čo v NIHO nastavení považujeme za maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne vo verejnej lekárni od januára 2025.

Požadované indikačné obmedzenie (IO):

„Hradená liečba sa môže indikovať:

a) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí

1. aj napriek primeranej liečbe androgénmi na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná,
2. mali za posledných 12 mesiacov aspoň 12 zdokumentovaných záchvatov

Kritérium účinnosti liečby je minimálne 50 % redukcia počtu záchvatov za 12 mesiacov. V prípade, že k uvedenej redukcii nedôjde, liečba prestáva byť hradenou.

b) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu (hereditary angioedema - HAE) u pacientov vo veku 12 a viac rokov, ktorí sú liečení lanadelumabom, splňajú kritérium účinnosti liečby, avšak liečba nie je pacientom dostatočne tolerovaná a je pre neho vhodnejšia perorálna cesta podania lieku.

Kritérium účinnosti liečby je minimálne 50 % redukcia počtu záchvatov za 12 mesiacov v porovnaní so stavom pred zahájením dlhodobej profylaktickej liečby. V prípade, ak uvedená podmienka nie je splnená, liečba prestáva byť hradenou.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách:

Centrum pre hereditárny angioedém, Klinika detí a dorastu v UNM a JLF UK Martin

Centrum pre hereditárny angioedém, Klinika pneumológie a ftizeológie UNM a JLF UK Martin

Centrum pre hereditárny angioedém, ambulancia klinickej imunológie, V. interná klinika LF UK a UNBA Ružinov

Špecializovaná imunologická ambulancia Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ALG“

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor považujeme lanadelumab (LANA) a štandardnú liečbu (angl. standard of care, SOC) – záchranná terapia bez LTP. Podľa DR je komparátorom iba režim LANA.

LANA a SOC sú relevantnými komparátormi na základe ich zastúpenia v hodnotenej populácii. Predpokladané zastúpenie v hodnotenej populácii LANA je ■■■ % a SOC je ■■■ % - vypočítané na základe výstupu z Národného registru HAE (pozri výstupy z registra HAE v Tabuľka 3 a NIHO výpočet zastúpenia komparátorov v Tabuľka 6).

Lanadelumab (LANA)

- LANA je na Slovensku hrađený u pacientov, ktorý mali aspoň 12 záchvatov za posledných 12 mesiacov, čím sa jeho indikácia prekrýva s navrhovaným IO BERO (časť a) IO)
- LANA momentálne užíva približne ■■■ % pacientov hodnotenej populácie a vzhľadom na viac ako 20 % zastúpenie v hodnotenej populácii je relevantným komparátorom BERO.

Štandard liečby (SOC) – záchranná terapia bez LTP

- Pacientov, ktorí momentálne sú bez LTP je približne ■■■ % z hodnotenej populácie. Títo pacienti môžu dostať LANA alebo pokračovať bez LTP. Predpokladáme, že ak by pacienti preferovali liečbu LANA už by ju užívali. Preto predpokladáme, že títo pacienti preferujú užívať iba záchrannú terapiu bez LTP.
- LANA má byť nahradený BERO u pacientov liečených LANA, ktorí netolerujú dostatočne liečbu LANA a perorálne podanie liečby by bolo pre nich vhodnejšie. Títo pacienti by v súčasnej praxi pravdepodobne prestali užívať LANA a boli by liečení záchrannou terapiou bez LTP. Podľa odhadu odborníka pre DR prinajmenšom existuje aktuálne jeden pacient na liečbe LANA v režime raz mesačne (Q4W), ktorý zle znáša subkutánne podávanie liečiva a mohol by preferovať perorálnu formu liečby BERO. Odborník odhaduje dokopy ■■■ takýchto pacientov v nasledujúcich piatich rokoch. S týmito pacientmi ■■■ % hodnotenej populácie preferuje užívať iba SOC. SOC je vzhľadom na viac ako 20 % zastúpenie v hodnotenej populácii relevantným komparátorom BERO.
- Na Slovensku sa podľa registra HAE v SOC užíva najmä ikatibant a pdC1-INH a v menšej miere rhC1-INH (pozri Tabuľka 4).

Tabuľka 6: Populácia pacientov spĺňajúca navrhované IO BERO (hodnotená populácia)

Pacienti v hodnotenej populácii	Počet pacientov	Podiel
LANA	■■■	■■■
Androgény (nereagujúci pacienti) – kritérium splnené*		
Bez LTP – nekompliantní pacienti – kritérium splnené*		
Potenciálne vhodný pacient z pacientov s neznámym statusom LTP**		
Pacienti na BERO v rámci extenzie klinickej štúdie***		
Spolu	■■■	■■■
Pacienti na LANA, ktorí liečbu netolerujú (odhad odborníka)	■■■	
Pacienti spĺňajúci časť a) IO - vhodní pacienti, ktorí tolerujú liečbu LANA (i)	■■■	■■■
Pacienti spĺňajúci časť a) IO - vhodní pacienti, ktorí sú kontraindikovaní alebo netolerujú dostupné LTP liečby resp. chýba info o LTP liečbe (ii)	■■■	■■■
Pacienti spĺňajúci časť b) IO - vhodní pacienti, ktorí netolerujú LANA (pacienti prejdú na SOC bez ďalšej LTP) (iii)	■■■	■■■
Zastúpenie komparátorov v hodnotenej populácii		
Pacienti tolerujúci liečbu LANA (i)	■■■	■■■
Pacienti na SOC bez LTP (ii) + (iii)	■■■	■■■

*HAE I alebo II, vek 12+, nereagovanie, netolerancia alebo kontraindikácia na androgény a 12 a viac dokumentovaných záchvatov za posledných 12 mesiacov

**Počet bol určený na základe pomeru vhodných pacientov z celkového počtu pacientov s HAE a následne aplikovaný na 6 pacientov s neznámym statusom, odhad je spojený s neistotou

***Pacienti na BERO nie sú zarátaní do hodnotenej populácie nakoľko nebolo možné vyhodnotiť, či spĺňajú navrhované IO a čím by boli liečení, ak by neboli na liečbe BERO

Zdroj: Vlastný výpočet na základe podkladov v žiadosti DR

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

- Danazol** nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko ide o liečbu atenuovanými androgénmi, ktoré sa majú podať v predchádzajúcej liečbe hodnotenej populácie.

- **pdC1-INH** nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko napriek odporúčaniam sa v slovenskej praxi takmer vôbec neužíva ako jedna z možností LTP (pozri časť 3.3 Klinická prax na Slovensku, Tabuľka 2, Tabuľka 5).

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

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pacientov od 12 rokov s HAE I/II. Boli nájdené štúdie jedine s PLA + SOC. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie (pozri Tabuľka 7). V štúdií APeX-J bola účinnosť BERO hodnotená na japonskej populácii a zahŕňala nízky počet pacientov, preto ju ďalej nereportujeme. DR v žiadosti dokazuje účinnosť BERO na základe štúdie APeX-2.

DR nepredložil nepriame porovnanie, účinnosť BERO voči LANA dokazuje vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) na základe naivného porovnania štúdií APeX-2 a HELP. V modeli DR je na základe týchto údajov projektovaná nižšia účinnosť a teda nižší prínos BERO voči LANA (celkovo ■■■ záchvatov na liečbe BERO vs. ■■■ záchvatov na liečbe LANA v celoživotnom horizonte, pacienti na BERO majú o ■■■% viac záchvatov ako na LANA). DR naivné porovnanie odôvodnil tým, že medzi štúdiami nebolo možné vykonať robustné a metodicky korektné nepriame porovnanie liekov Orladeyo (BERO) a Takhzyro (LANA) vzhľadom na heterogenitu medzi štúdiami. DR formou iných podaní predložil dokument popisujúci analýzu uskutočniteľnosti prípravy robustného nepriameho porovnania, ktorá konštatuje, že takéto porovnanie nebolo možné vykonať vzhľadom na heterogenitu medzi štúdiami. DR ďalej uviedol, že zahraničné HTA agentúry ako CADTH, INESSS, ICER a IQWiG tiež dospeli k záveru, že nepriame porovnanie nebolo možné vykonať, pričom INESSS, ICER a IQWiG sa vyjadrovali k porovnaniu LANA s C1-INH a CADTH uviedol pri hodnotení lieku Orladeyo, že vytvorenie nepriameho porovnania voči LANA bolo možné. DR uviedol vyjadrenie k verejnej dostupnej NMA od Watt et al. (2023) [6], v ktorom sa vyjadril, že pri hodnotení lieku Orladeyo by nemala byť braná do úvahy pre porovnanie BERO voči LANA, pretože závery NMA nemusia byť relevantné pre viaceré nedostatky ako:

1. NMA nezahrnula všetky relevantné štúdie,
2. Absentuje transparentne posúdenie rizika vyplývajúce z heterogenity štúdií a
3. Nebola popísaná metodika, ciele ani kritéria pre selekciu zahrnutých štúdií.

Tvrdenia DR sme náležite preskúmali a zistili sme, že DR vydal verejnú reakciu editorovi žurnálu (tzv. „letter to the editor“) poukazujúcu na tieto nedostatky [7], na ktorý spätne reagoval kolektív autorov NMA [8]. Máme zato, že NMA nemala nedostatky popísané v bodoch 1. a 3., problémom NMA bolo slabé posúdenie heterogenity zahrnutých štúdií (bod 2.). Reportované charakteristiky pacientov v štúdiách APeX-2 a HELP boli zhruba podobné, neistotu predstavujú najmä nereportované charakteristiky, ktoré by mohli mať vplyv na výsledok ako typ predchádzajúcej profylaktickej liečby. Ďalšiu neistotu predstavuje konflikt záujmov, nakoľko NMA sponzoroval DR lieku Takhzyro v prospech LANA. Pri absencii priameho porovnania BERO voči LANA a dostupnosti NMA, v ktorej bol BERO

porovnaný voči LANA cez spoločného komparátora PLA + SOC, sme sa rozhodli reportovať výsledky z NMA, nakoľko ju považujeme za najlepší dostupný dôkaz o účinnosti BERO voči LANA.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03485911	APeX-2	BERO	PLA	121	ukončená
NCT03873116	APeX-J	BERO	PLA	25	ukončená

BERO – berotralstat; PLA – placebo

Zdroj: [1, 9, 10]

Štúdia APeX-2 (NCT03485911) bola fázy III randomizovaná, dvojito zaslepená, medzinárodná, multicentrická RCT, ktorá porovnávala 110 mg BERO a 150 mg BERO s PLA u pacientov s HAE typu 1 alebo typu 2 vo veku 12 rokov a starších. Dospelí a adolescenti (≥ 12 rokov) s HAE typu 1 alebo typu 2 boli zaradení do nasledujúcich skupín:

- Intervencia: 110 mg BERO (N = 41) alebo 150 mg BERO (N = 40) podávaných perorálne raz denne počas 24 týždňov.
- Komparátor: Placebo (N = 40) podávané perorálne raz denne počas 24 týždňov.

Aby mohli byť účastníci zaradení do štúdie, museli preukázať ≥ 2 záchvaty HAE za posledných 28 dní.

Všetci pacienti museli mať prístup k schváleným liečbam na záchvaty angioedému ako súčasť svojej SOC. Schválené liečby zahŕňali ikatibant, plazmovo odvodený C1-INH, ecallantid, rekombinantný C1-INH a Cinryze (používané iba na akútnu liečbu záchvatov HAE). Každý pacient pokračoval v používaní svojich predpísaných SOC liekov počas celej štúdie.

V tejto NMA sa porovnávala účinnosť LANA 300 mg podávaný každé 2 týždne (Q2W) alebo každé 4 týždne (QW4) voči BERO 150 mg jedenkrát denne (q.d.) alebo 110 mg q.d. NMA bola vytvorená s použitím publikovaných údajov zo štúdií fázy III s použitím váženého prístupu založeného na regresii podľa Rückera et al. Výsledky účinnosti boli miera záchvatov HAE za 28 dní a ≥ 90 % zníženie mesačných záchvatov HAE. Táto analýza používala výlučne modely náhodných účinkov na zohľadnenie heterogenity. Meta-regresiu nebolo možné vykonať z dôvodu slabého dôkazového základu, ktorý zahŕňal iba tri štúdie.

Čas analýzy dát

Štúdia APeX-2 bola rozdelená na 3 časti. V prvej časti štúdie sa porovnávala účinnosť BERO v sile 150 mg voči PLA a trvala 24 týždňov. V druhej časti štúdie pacienti z ramena PLA začali užívať 110 mg silu BERO a porovnávala sa účinnosť BERO v sile 150 mg vs. 110 mg po dobu 24 týždňov (24. – 48. týždeň). V tretej časti štúdie bolo cieľom potvrdenie trvalej odpovede pacientov, všetci pacienti užívali BERO v sile 150 mg, pričom sledovanie pacientov trvalo 96 týždňov.

Časť 1 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia hodnotiacia 150 mg a 110 mg BERO počas 24 týždňov. V časti 2 pacienti liečení BERO pokračovali v rovnakej liečbe a pacienti liečení PLA boli znovu randomizovaní na 150 mg alebo 110 mg BERO na ďalších 24 týždňov. V časti 3 boli všetci pacienti liečení otvorenou formou BERO v dávke 150 mg, ktorý mohli pokračovať užívať až 4 ďalšie roky.

NMA porovnávala účinnosť BERO voči LANA na základe 24-týždňových dát štúdie APeX-2 a 26-týždňových dát štúdie HELP.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie nebol jeden zo sledovaných ukazovateľov štúdie APeX-2 ani hodnotenej NMA.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Štúdia APeX-2

Pomer miery záchvatov BERO voči PLA bol 0,56 (95 % CI: 0,41 - 0,77). Zníženie priemernej miery záchvatov začalo v priebehu prvého mesiaca a pretrvávalo počas celého 24-týždňového obdobia.

V skupine s dávkou BERO 150 mg bola miera záchvatov HAE významne znížená u pacientov s 2 alebo viac záchvatmi/mesiac pred začatím liečby¹⁰ (1,76 oproti 2,92 záchvatu za mesiac pre BERO a PLA, P = 0,005) a u pacientov s menej ako 2 záchvatmi/mesiac pred začatím liečby¹⁰ (0,50 oproti 1,45 záchvatu za mesiac pre BERO a PLA, P = 0,009).

NMA

LANA 300 mg Q2W bol spojený so 77 % nižšou mierou záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO 150 mg q.d. s pomerom miery záchvatov (angl. rate ratio, RaR) = 0,23 (95 % CI: 0,10 - 0,55; p = 0,0009). LANA 300 mg Q4W bol spojený s 52 % nižšou mierou záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO 150 mg q.d. s RaR = 0,48 (95 % CI: 0,25 - 0,94; p = 0,0311).

Pravdepodobnosť ≥ 90 % redukcie mesačnej miery záchvatov HAE bola 6,87-krát vyššia pri LANA 300 mg Q2W v porovnaní s BERO 150 mg q.d. s pomerom rizika záchvatov (angl. risk ratio, RR) = 6,87 (95 % CI: 3,62 - 10; p < 0,0001). Podobne bola pravdepodobnosť ≥ 90 % redukcie mesačnej miery záchvatov HAE 5,38-krát vyššia pri LANA 300 mg Q4W v porovnaní s BERO 150 mg q.d. s RR = 5,38 (95 % CI: 2,12 - 8,75; p = 0,0004).

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života pacientov a spokojnosť s liečbou boli hodnotené prostredníctvom dotazníka kvality života pri angioedéme (angl. Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL). AE-QoL je validovaný, špecifický dotazník pre angioedém obsahujúci 17 položiek. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre znamená väčšie zhoršenie. Minimálny klinicky významný rozdiel (MCID) je definovaný ako zmena o 6 bodov.

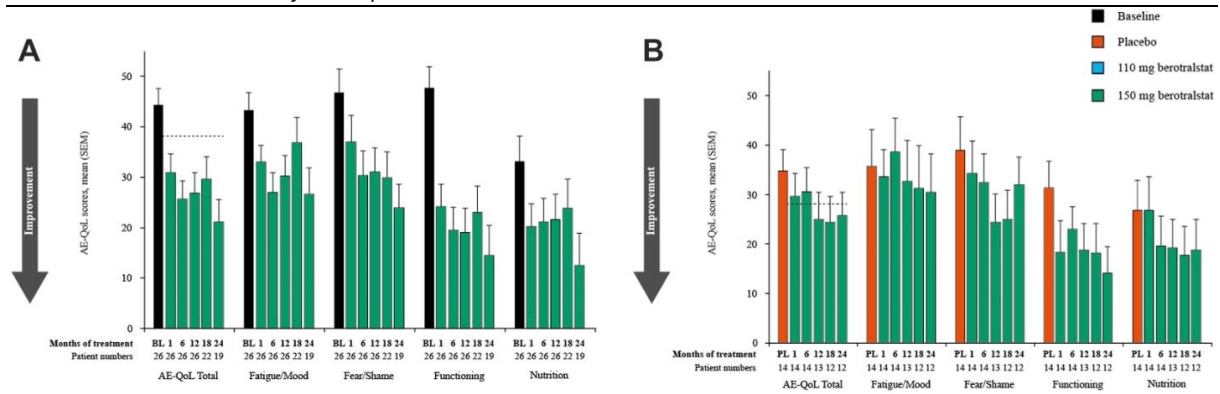
Celkové skóre AE-QoL BERO 150 mg nebolo v porovnaní s PLA štatisticky významné (rozdiel najmenej štvorcových priemerov [LSM] oproti PLA: -4,90 bodu (95 % CI: -12,23 - 2,43), P = 0,188). Celková priemerná zmena AE-QoL oproti východiskovej hodnote však prekročila minimálne klinicky významný rozdiel (MCID) po 24 týždňoch (LSM rozdiel oproti východiskovej hodnote -14,59 bodu (štandardná odchýlka bola 2,59) v skupine s dávkou BERO 150 mg a v skupine s PLA -9,69 bodu (štandardná odchýlka bola 2,64).

Celkovo pacienti hlásili zlepšenie kvality života počas 96 týždňov liečby BERO, pričom zlepšenia boli pozorované už v počiatocnom období po začatí liečby. Po 96 týždňoch liečby BERO boli zlepšenia oproti východiskovej hodnote (alebo placebo) pozorované vo všetkých liečebných skupinách a doménach dotazníka AE-QoL. Po 96 týždňoch liečby všetky liečebné skupiny vykazovali klinicky významné zlepšenia (zníženia presahujúce MCID) v celkovom skóre AE-QoL, pričom v tomto časovom bode malo 71 % pacientov (n = 48/68) klinicky významné zlepšenie.

DR nedodal porovnanie kvality života pacientov na BERO voči LANA a hodnotená NMA neobsahovala takéto porovnanie.

¹⁰ Vypočítané cez počet záchvatov za predchádzajúce obdobie – 14 – 70 dní

Obrázok 2: Hodnotenie kvality života pacientov v štúdií APeX-2



Zdroj: [10]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť BERO voči SOC bola hodnotená na základe klinickej štúdie APeX-2, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO boli sledované aj ukazovatele výskytu nežiaducich udalostí počas liečby (angl. treatment emergent adverse event, TEAE), prerušenia kvôli TEAE, závažné TEAE (TESAE), TEAE 3. alebo 4. stupňa a laboratórne abnormality 3. alebo 4. stupňa.

NMA nezahŕňala porovnanie bezpečnosti BERO voči LANA.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C008)

Percento pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň 1 TEAE, bolo vyššie v skupine s BERO ako v skupine s PLA počas 24-týždňového obdobia (85 % s BERO 150 mg a 77 % s PLA). TEAE, ktoré sa v štúdií vyskytli najčastejšie (> 10 % v akejkoľvek liečebnej skupine) boli bolesť brucha, vracanie, hnačka a bolesť chrbta.

Gastrointestinálne abdominálne TEAE boli vo všeobecnosti stupňa 1 alebo 2, vyskytli sa predovšetkým počas prvého mesiaca liečby a po čase vymizli. Prípady vracania, hnačky alebo bolesti brucha mali medián trvania 2 dni v ramene s BERO 150 mg oproti 1 dňu v ramene s PLA.

Všetky TESAE boli investigátormi hlásené ako nesúvisiace so študovaným liekom. U troch pacientov sa vyskytli nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liekom, všetky v skupine s BERO 110 mg (2 pacienti s bolesťou brucha a 1 pacient s purpurou). Päť pacientov prerušilo liečbu kvôli TEAE.

Tabuľka 8: Komparatívna bezpečnosť BERO voči PLA v štúdií APeX-2

TEAE, n (%)	Berotralstat 110mg (n=41)	Berotralstat 150mg (n=40)	Placebo (n=39)
Akákoľvek TEAE	34 (83)	34 (85)	30 (77)
Akákoľvek TESAE	1 (2)	0	0
Akákoľvek TESAE v súvislosti s liekom	0	0	0
TEAE stupňa 3 alebo 4	5 (12)	1 (3)	4 (10)
TEAE vedúca k ukončeniu liečby	3 (7)	1 (3)	1 (3)
TEAE (EOSI), investigátorom identifikovaný raš	0	1 (3)	0
Investigátorom identifikovaný raš v súvislosti s liekom	0	0	0
Najčastejšie TEAE (≥10% v akomkoľvek liečebnom ramene)			
Infekcia horných dýchacích ciest	13 (32)	12 (30)	11 (28)
Nauzea	6 (15)	6 (15)	7 (18)
Bolesť brucha	4 (10)	9 (23)	4 (10)
Zvracanie	4 (10)	6 (15)	1 (3)
Hnačka	4 (10)	6 (15)	0
Bolesť hlavy	3 (7)	4 (10)	2 (5)
Bolesť chrbta	1 (2)	4 (10)	1 (3)

Zdroj: [1]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [5]

Liečivo BERO sa podáva perorálne a nie je určené na akútne záchvaty HAE. Pri užívaní je potrebná opatrnosť u pacientov s ťažkou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, a tiež u pacientov so zvýšeným rizikom predĺženia QT intervalu. Liečba BERO nie je odporúčaná počas tehotenstva a dojčenia. Počas liečby BERO a jeden mesiac po jej ukončení je potrebné používať účinnú antikoncepciu.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

V hodnotení internej validity vychádzame z hodnotenia pracovnej skupiny pre NICE (ERG) [11].

Štúdia APeX-2

- ERG celkovo považuje metodológiu štúdie za robustnú. Kritériá zaradenia a vylúčenia účastníkov, ako aj pravidlá týkajúce sa povolených a zakázaných liečebných postupov, boli vyhodnotené ako vhodné na posúdenie účinnosti a bezpečnosti BERO v rámci indikácie.
- Účastníci boli primerane rozdelení medzi skupinu s BERO a skupinu s PLA z hľadiska demografických charakteristík. ERG však poznamenala, že mediánová hmotnosť bola vyššia v skupine BERO (82 kg oproti 77 kg v PLA) a v skupine PLA bolo o niečo viac žien (67,5 % oproti 57,5 % v BERO). Podobne bolo v skupine PLA menej účastníkov s predchádzajúcim použitím androgénov (35 % oproti 45 % v BERO). Napriek týmto rozdielom sa ERG domnieva, že randomizácia bola primeraná a nevytvára významné skreslenie výsledkov.
- ERG uviedla ako hlavný problém štúdie relatívne malú vzorku pacientov (n=80) a obmedzené dlhodobé údaje o účinnosti BERO. Ďalším problémom bola závažnosť záchvatov, ktorá bola subjektívne hodnotená pacientmi, čo mohlo viesť k individuálnemu skresleniu údajov.
- V súvislosti s bezpečnosťou liečby BERO ERG konštatuje, že účastníci v tejto skupine mali vyššiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov spojených s liečbou (TEAE) v porovnaní so skupinou PLA. Tieto AE však boli prevažne mierne až stredne závažné a neboli hlásené žiadne neočakávané udalosti. Napriek pozitívnemu bezpečnostnému profilu ERG poukazuje na absenciu dlhodobých bezpečnostných údajov, čo zostáva významným obmedzením.

NMA

- Ako nedostatok NMA považujeme slabí popis heterogenity medzi štúdiami. Štúdie však považujeme za dostatočne podobné na to, aby umožnili kombináciu údajov v NMA. Neistotu predstavujú najmä nereportované charakteristiky, ktoré by mohli mať vplyv na výsledok ako typ predchádzajúcej profylaktickej liečby.
- Ďalšiu neistotu predstavuje konflikt záujmov, nakoľko NMA sponzoroval DR lieku Takhzyro v prospech LANA.
- NMA považujeme za najlepší dostupný zdroj pre porovnanie účinnosti BERO voči LANA. V NMA bol BERO porovnaný voči LANA cez spoločného komparátora PLA + SOC na základe 2 randomizovaných štúdií. Priame porovnanie BERO voči LANA nebolo dostupné, NMA tak bola najlepšia alternatíva pre porovnanie týchto liečob.
- DR predložil naivné porovnanie BERO voči LANA v FEM, v ktorom sám modeluje nižšiu účinnosť BERO voči LANA – ■■■ % menej záchvatov na LANA ako na BERO za celé sledované obdobie, prvých 24 týždňov ■■■ % menej záchvatov na LANA ako na BERO. Podľa NMA bol LANA 300 mg Q2W spojený so 77 % nižšou mierou záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO a LANA 300 mg Q4W bol spojený s 52 % nižšou mierou záchvatov HAE za 28 dní v porovnaní s BERO.

Externá validita

Štúdia APeX-2

Predliečenosť pacientov v štúdii sa líšila v porovnaní s hodnotenou populáciou na Slovensku. Z dôvodu odlišnej klinickej praxe je možné, že pacienti na Slovensku by mali iné výsledky účinnosti a bezpečnosti aké mali pacienti v štúdii. Rozdiely v klinickej praxi:

- Miera predchádzajúceho použitia androgénov bola v skupine BERO (53 %) a v skupine PLA (63 %). Všetci pacienti v hodnotenej populácii by však mali podľa navrhovaného indikačného obmedzenia užívať v prechádzajúcej liečbe androgény.
- Takmer polovica pacientov v štúdii užívala profylaxiu C1-INH, čo nie je na Slovensku praxou.

NMA

Inklúzne kritériá pre zaradenie pacientov do NMA boli z veľkej časti v súlade s navrhovaným IO DR – išlo o pacientov s HAE typu 1 alebo 2 vo veku nad 12 rokov. Významnou limitáciou však bolo nezohľadnenie predchádzajúcej liečby pacientov, konkrétne používania LANA a androgénov, čo mohlo znížiť aplikovateľnosť záverov o účinnosť v hodnotenej populácii.

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)

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM), v ktorom bolo zahrnuté porovnanie s oboma relevantnými komparátormi – LANA a SOC. Nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť BERO voči obom komparátorom.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Zdrojmi neistoty sú:

- DR modeluje prínos na základe hodnôt záchvatov, ktoré vychádzajú z posúdenia pacientov. Subjektívne hodnotenie frekvencie záchvatov samotnými pacientmi môže byť skreslené, čím je presnosť údajov a dôveryhodnosť výsledkov znížená.
- **DR modeluje účinnosť BERO voči LANA na základe naivného porovnania (výsledky štúdie APeX-2 voči HELP), čo zásadne a neadekvátne zvýhodňuje BERO voči LANA. Už v základnom scenári DR však bola modelovaná horšia účinnosť BERO voči LANA v znížení miery záchvatov (pacienti na BERO majú o [] % viac záchvatov ako na LANA), čo vedie pri ostatných NIHO zmenách k zápornému inkrementálnemu QALY liečby BERO voči LANA. BERO aj pri použití naivného porovnania nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti voči LANA podľa §7 zákona 363/2011 Z.z a je nevyhnutná úprava indikačného obmedzenia. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné do modelu zapracovať výsledky NMA. V prípade zapracovania údajov z NMA do modelu nákladovej efektívnosti by výsledné inkrementálne QALY v NIHO nastavení boli výrazne viac záporné.**
 - Modelovanie založené na naivnom porovnaní je problematické, pretože ignoruje rozdiely v populáciách, metodológiách a kontextoch jednotlivých štúdií, čo môže viesť k skresleným a nepresným záverom. Takýto prístup nezohľadňuje potenciálne confoundery a môže nesprávne odhadnúť účinnosť alebo bezpečnosť porovnávaných liekov. Naivné porovnanie má nízku validitu a štandardne údaje o účinnosti vychádzajúce z naivného porovnania neakceptujeme.
- V štúdií APeX-2 ako aj HELP bol nízky počet pacientov, čo znižuje štatistickú silu výsledkov a môže viesť k nepresným odhadom o účinnosti liečby.
- Výsledky v ramene BERO zahŕňajú aj výsledky za pacientov, ktorí v minulosti neabsolvovali liečbu androgénmi. Podľa navrhovaného IO však pacienti pred podaním BERO musia absolvovať liečbu androgénmi ak na ňu nie sú kontraindikovaní. Výsledky miery zníženia záchvatov použité pre modelovanie prínosu BERO voči SOC nemusia byť dostatočne reprezentatívne pre hodnotenú populáciu pacientov s HAE.

- DR modeluje účinnosť do konca časového horizontu na základe zníženia miery záchvatov z 24. mesiaca pre BERO, 12. mesiaca pre LANA a 6. mesiaca pre SOC, pričom nepredpokladá vyprchanie prínosu. Použitie krátkodobých údajov na predpoveď celoživotného priebehu ochorenia môže byť nepresné, najmä ak model nezohľadňuje možný pokles účinnosti liečby (waning effect) v priebehu času. Problémom predstavuje aj použitie údajov z rôznych časových období pre modelovanie dlhodobého prínosu v miere zníženia záchvatov.
- Počet pacientov na nezniženej dávke LANA Q2W (■ %) môže byť nadhodnotený vzhľadom na výsledky štúdie HELP, kde pacienti väčšinu času počas liečby boli bez záchvatu (98 % dní liečby) [12]. Použitie vyššieho percenta pacientov na nezniženej dávke môže nadhodnotiť účinnosť na LANA vzhľadom na výsledky LANA Q2W voči SOC v štúdiu HELP. Zníženie podielu pacientov na nezniženej dávke na 0 % zvýšilo ICUR BERO voči LANA o 11,4 mil. eur/QALY a zníženie podielu pacientov na nezniženej dávke na ■ % zvýšilo ICUR BERO voči LANA o 3,5 mil. eur/QALY.
- V základnom scenári DR použitie nižších východiskových hodnôt frekvencie záchvatov v ramene SOC viedlo vo FEM ku konzervatívnejšiemu hodnoteniu účinnosti BERO voči SOC z hľadiska ICUR, ide tak o pozitívnu neistotu.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Smrť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Nažive bez záchvatu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Nažive so záchvatom

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. DR modeluje rovnaký prínos v ramenách BERO, LANA a SOC podľa posledného zníženia oproti východiskovej hodnote z 24., 12., 6. mesiaca respektíve na celoživotnom 58-ročnom časovom horizonte. DR tak nemodeluje waning effect v žiadnom ramene. Modeluje tak, že ani efekt placebo časom nevyprchá, čo považujeme za klinicky neplauzabilné. Neistota tak vyplýva z modelovania dlhodobého prínosu na základe krátkych dát, pričom sa nepredpokladá žiadne vyprchanie prínosu liečby.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. DR aplikuje vysoké dekrementy utilít na liečbu subkutánnou (SC, -■) alebo intravenóznou (IV, -■) terapiou v každom cykle. Údaje nevychádzajú priamo zo štúdie APeX-2 ani HELP. Disutility vychádzajú z článku, v ktorom sa porovnávala SC a IV voči orálnemu podaniu pri biologickej liečbe zápalového ochorenia čriev. Súvisia teda s biologickou liečbou a iným ochorením, nie s nebiologickou liečbou určenou na HAE akou sú BERO a LANA. DR v Anglicku v svojom základnom scenári disutility spojené so spôsobom podávania liekov nezahrnul s čím EAG súhlasila [11, str. 333; 13, str. 80]. V NICE

hodnotení lieku Takhzyro (TA606) a NIHO hodnotení č. 36 lieku Lumykras [14] boli použité hodnoty disutilít pre SC voči IV vo výške -0,024 a pre IV voči SC vo výške -0,025. Preferujeme disutility znížiť a nastaviť ich podľa hodnotenia TA606 a č. 36. Rozumieme, že ideálne by bolo mať zníženie utility za SC a IV voči orálnemu podaniu. Neidentifikovali sme však relevantné zdroje v literatúre a v praxi NICE, ktoré by podporili nastavenie DR. Máme zato, že použitie nižších disutilít v nastavení NIHO namiesto úplného nezohľadnenia disutilít pre SC a IV podanie primerane zohľadňuje vplyv spôsobu podania liečiv na kvalitu života pacienta. Úprava zvýšila ICUR voči LANA o 176,7 mil. €/QALY a voči SOC o 566,4-tisíc €/QALY.

DR nezohľadňuje zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier (2010) ale používa alternatívny spôsob zohľadnenia týchto dekrementov, čo predstavuje neistotu. Použitie Ara a Brazier je metodologicky bežnejšie v hodnotiacej praxi NIHO. Pokles utilít veku však pochádza z toho istého zdroja ako ostatné utility v modeli, preto nastavenie akceptujeme.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

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

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. DR nemodeluje zotrvanie na liečbe BERO a LANA, predpokladá tak, že liečby budú užívané do konca života pacienta. Predpoklad považujeme za klinicky nereálny vzhľadom na to, že časť pacientov v štúdiách predčasne ukončila liečbu.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, náklady na lieky sme aktualizovali. Aktualizovali sme náklady na LANA podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku Takhzyro (MEA). Úprava zvýšila ICUR BERO voči LANA o ■■■■ €/QALY. Náklady na ikatibant (liek Firazyr) a C1-INH (liek Berinert) sme aktualizovali podľa platného ZKL 01/2025. Úprava znížila ICUR BERO voči LANA o 21,6-tisíc €/QALY a zvýšila ICUR voči SOC o 47,7-tisíc €/QALY. Upravili sme aj požadovanú úhradu BERO na maximálnu úhradu vo verejnej lekární vo výške 11 913,95 € za balenie, kvôli zníženiu DPH na lieky z 10 % na 5 %. Úprava znížila ICUR BERO voči LANA o 1,1 mil. €/QALY a znížila ICUR voči SOC o 153,2-tisíc €/QALY.

Počet pacientov na nezniženej dávke LANA Q2W (■■■%) môže byť nadhodnotený vzhľadom na výsledky štúdie HELP, kde pacienti väčšinu času počas liečby boli bez záchvatu (98 % dní liečby). Použitie vyššieho percenta pacientov na nezniženej dávke môže nadhodnotiť náklady na LANA.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, náklady na C1-INH, ktorý sa užíva intravenózne nezohľadňovali vzniknutý odpad, ktorý vzniká pri podaní liečiva. Úprava zvýšila ICUR BERO voči LANA o 14,3-tisíc €/QALY a znížila ICUR BERO voči SOC o 106,0-tisíc €/QALY. V ramene BERO sme zahrnuli náklady na polovicu nespotrebovaného balenia, ktoré vznikajú pri perorálnej liečbe. Úprava zvýšila ICUR BERO voči LANA o 24,4-tisíc €/QALY a voči SOC o 3,5-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, upravili sme pomer pacientov s ikatibantom vs. C1-INH ako záchrannou liečbou v ramene BERO podľa predloženého FER DR, nakoľko sa hodnoty v modeli nezhodovali s hodnotami vo FER. Úprava zvýšila ICUR BERO voči LANA o 55,5-tisíc €/QALY a voči SOC znížila ICUR o 1,1-tisíc €/QALY. Upravili sme taktiež pomer pacientov s ikatibantom vs. C1-INH ako záchrannou liečbou v ramene SOC podľa pomeru v ramene BERO. DR predpokladal vo výpočte pomeru, na základe odpovede odborníka, že ■■■ pacientov, u ktorých neboli dostupné informácie o druhu užíwanej záchrannej liečbe, budú užívať Berinert (C1-INH). Rozdielny pomer užívania ikatibantu vs. C1-INH medzi ramenami však nebol klinicky odôvodnený. Predpokladáme preto rovnaké zastúpenie záchranných terapií medzi ramenami. Ďalej sme upravili výšku ďalších nákladov spojených so záchvatom v ramene SOC podľa ramena BERO, nakoľko výpočet nákladov predpokladal iné miesta výskytu atakov, čo DR dostatočne neodôvodnil. Dve úpravy spoločne zvýšili ICUR BERO voči SOC o 176-tisíc €/QALY.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model, v ktorom je BERO porovnaný s relevantnými komparátormi SOC a LANA. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, BERO ■■■ voči LANA. BERO dosahuje ICUR voči SOC na úrovni ■■■-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s SOC je ■■■-tisíc €/QALY).

Už podľa základného scenára by DR musel poskytnúť zľavu na liek Orladeyo, aby bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Úhrada za balenie by podľa základného scenára DR mohla byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 11 913,95 €.

Tabuľka 9: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	BERO	SOC	LANA
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
Stav bez záchvatu	■■■	■■■	■■■
Stav so záchvatom	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady (€)			
Náklady na LTP	■■■	■■■	■■■
Náklady na administráciu LTP	■■■	■■■	■■■
Náklady na záchrannú liečbu pri záchvate	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
BERO vs.			
Inkrementálne QALY	-	■■■	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■	■■■
ICUR (€/QALY)	-	■■■	■■■
Prahová hodnota (€/QALY) ¹¹	-	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

¹¹ 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.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

BERO pri výške úhrady 11 913,95 € za balenie (NIHO nastavenie úhrady podľa maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární od januára 2025 pri 5 % sadzbe DPH) nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, liečba BERO je z hľadiska QALY horšia ako liečba LANA. Pacienti na liečbe BERO oproti liečbe LANA prídu o ■■■ QALY, a preto BERO nie je nákladovo efektívny voči LANA.

BERO dosahuje ICUR voči SOC na úrovni 3,4 mil. €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s SOC je 68,0-tisíc €/QALY).

Aby liek Orladeyo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	BERO	SOC	LANA
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
Stav bez záchvatu	■■■	■■■	■■■
Stav so záchvatom	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady (€)			
Náklady na LTP	■■■	■■■	■■■
Náklady na administráciu LTP	■■■	■■■	■■■
Náklady na záchrannú liečbu pri záchvate	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
BERO vs.			
Inkrementálne QALY	-	■■■	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■	■■■
ICUR (€/QALY)	-	3 376 422 €	LANA je dominantný
Prahová hodnota (€/QALY) ¹²	-	67 952 €	-

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 11: 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 NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej

¹² 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 údajů „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údajů „om7011rr“. Uvedená zmena vyplývala z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

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:

- DR modeluje prínos na základe hodnôt záchvatov, ktoré vychádzajú z posúdenia pacientov. Subjektívne hodnotenie frekvencie záchvatov samotnými pacientmi môže byť skreslené, čím je presnosť údajov a dôveryhodnosť výsledkov znížená.
- V štúdií bol nízky počet pacientov, čo znižuje štatistickú silu výsledkov a môže viesť k nepresným odhadom o účinnosti liečby.
- Výsledky v ramene BERO zahŕňajú aj výsledky za pacientov, ktorí v minulosti neabsolvovali liečbu androgénmi. Podľa navrhovaného IO však pacienti pred podaním BERO musia absolvovať liečbu androgénmi ak na ňu nie sú kontraindikovaní. Výsledky miery zníženia záchvatov použité pre modelovanie prínosu BERO voči SOC nemusia byť dostatočne reprezentatívne pre hodnotenú populáciu pacientov s HAE.
- DR modeluje účinnosť do konca časového horizontu na základe zníženia miery záchvatov z 24. mesiaca pre BERO, 12. mesiaca pre LANA a 6. mesiaca pre SOC, pričom nepredpokladá vyprchanie prínosu. Použitie krátkodobých údajov na predpoveď celoživotného priebehu ochorenia môže byť nepresné, najmä ak model nezohľadňuje možný pokles účinnosti liečby (waning effect) v priebehu času. Zdroj neistoty predstavuje aj použitie údajov z rôznych časových období pre modelovanie dlhodobého prínosu v miere zníženia záchvatov.
- Nezohľadnenie miery prerušenia BERO, LANA môže skresliť výsledky modelu, pretože predpokladá nepretržité užívanie lieku všetkými pacientmi, čo nemusí zodpovedať realite. Použitie statického prerušenia 1,6 % za cyklus v ramenách BERO a LANA v analýze scenára DR znížilo ICUR BERO voči LANA o 30,1 mil. €/QALY a znížilo ICUR BERO voči SOC o 539,2-tisíc €/QALY. Pri použití iného percentuálneho prerušenia liečby pacientov len na LANA (1 % a 2 %¹³ namiesto 1,6 %) v tomto scenári sa ICUR BERO voči LANA zvýšil o 35,3 mil. €/QALY pre 1 %, respektíve 11,1 mil. €/QALY pre 2 %. K tomuto navýšeniu dochádza aj kvôli tomu, že sa v základnom scenári DR mení inkrementálne QALY z kladných na záporné hodnoty.
- DR nezohľadňuje zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier (2010) ale používa alternatívny spôsob zohľadnenia týchto dekrementov.

Pozitívne zdroje neistoty:

- Predpoklad absencie prerušenia liečby BERO voči SOC zvýhodňuje výsledky pre pacientov bez LTP, nakoľko použitie statického prerušenia 1,6 % za cyklus v ramene BERO s 2 % v ramene SOC v analýze scenára znížilo ICUR BERO voči SOC o 539,2-tisíc €/QALY.
- Použitie nižších východiskových hodnôt frekvencie záchvatov v ramene SOC viedlo v FEM k konzervatívnejšiemu hodnoteniu účinnosti BERO voči SOC. Nastavenie východiskový počet záchvatov v ramene SOC na rovnaký ako v ramene BERO viedlo k zníženiu ICUR BERO voči SOC o 293,6-tisíc €/QALY.

Neistoty v modelovaní BERO voči LANA, ktoré nemajú vplyv na hodnotenie nákladovej efektívnosti vzhľadom na fakt, že BERO voči LANA nespĺňa kritéria kategorizácie (dosahuje záporné QALY):

- DR modeluje účinnosť BERO voči LANA na základe naivného porovnania (výsledky štúdie APeX-2 voči HELP), čo prináša značnú neistotu do výsledkov. Modelovanie založené na naivnom porovnaní je problematické, pretože ignoruje rozdiely v populáciách, metodológiách a kontextoch jednotlivých štúdií, čo môže viesť k skresleným a nepresným záverom. Takýto prístup nezohľadňuje potenciálne confoundery a môže nesprávne odhadnúť účinnosť alebo bezpečnosť porovnávaných liekov.
- Počet pacientov na nezniženej dávke LANA Q2W (■ %) môže byť nadhodnotený vzhľadom na výsledky štúdie HELP, kde pacienti väčšinu času počas liečby boli bez záchvatu (98 % dní liečby). Použitie vyššieho percenta pacientov na nezniženej dávke môže nadhodnotiť účinnosť a náklady na LANA.

¹³ Arbitrárne zvolené čísla, pri 1 % menej ako pôvodných 1,6 % a pri 2 % viac ako pôvodných 1,6 %

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 scenáru predloženého DR

- **Neakceptujeme** predložený model BIA, nakoľko DR predpokladá, že BERO nahradí LANA. Model BIA sme upravili tak, aby zohľadňoval upravené IO podľa NIHO, podľa ktorého BERO sa podá iba u pacientov, ktorí sú na liečbu LANA kontraindikovaní (liečba je u nich neúčinná resp. ju netolerujú). Nahrádzanú liečbu predstavuje SOC.
- **Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie:**
 - Vychádzame z údajov o pacientoch z Národného registra HAE (pozri Tabuľka 6).
 - **Akceptujeme s neistotou** predpoklad, že pacientom, ktorí sú aktuálne liečení BERO v rámci extenzie klinickej štúdie, bude po zaradení BERO liečba hrazená z VZP. Z dostupných informácií nebolo možné určiť, či pacienti budú spĺňať upravené IO, čo predstavuje neistotu v odhade vhodnej populácie.
 - **Akceptujeme** počet nových pacientov na LANA, na základe odhadu odborníka pre DR. Predpokladáme však, že iba 10 % (= [redacted]), údaje vychádzajú z Národného registra HAE, pozri Tabuľka 6) z týchto pacientov nebude znášať liečbu LANA a preto prejdú na liečbu BERO.
 - **Akceptujeme** počet súčasných pacientov, ktorí netolerujú liečbu LANA a prejdú na BERO.
 - **Neakceptujeme** nezarátenie pacientov, ktorí v súčasnosti sú bez LTP, kvôli potenciálnej kontraindikácii na LANA do cieľovej populácie. Predpokladáme, že polovica týchto pacientov prejde na liečbu BERO. Odhad počtu pacientov je spojený s neistotou, nakoľko vychádza z viacerých odhadov.
- **Neakceptujeme** výšku požadovanej úhrady BERO, požadovanú úhradu sme upravili tak, aby zohľadnila zmenu DPH za lieky z 10 % na 5 %.
- Nezapracovali sme do BIA náklady na záchvaty, nakoľko to nebolo možné urobiť adekvátne vzhľadom na viacero neznámych, ktoré by do výpočtu museli vstupovať. Počítame iba s nákladmi na LTP. Keďže pacienti na SOC nie sú liečení žiadnou LTP, náklady na nahrádzanú liečbu sú nulové. Výpočet čistého dopadu je spojený s neistotou, nakoľko BERO znižuje počet záchvatov oproti SOC, čo by sa v dopade na rozpočet odrazilo aj na nižších nákladoch na záchvaty oproti SOC.
- **Neakceptujeme** predpokladaný dátum zaradenia lieku do ZKL na 01/2025. Najskorší dátum zaradenia BERO do ZKL predpokladáme v 04/2025. Model sme vzhľadom na dátum zaradenia neupravovali, nakoľko úprava by bola časovo náročná. Nižšie reportujeme výsledky iba pre ročné obdobia od zaradenia lieku, výsledky pre jednotlivé kalendárne roky pre vyššie uvedené neuvádzame.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
počet pacientov začínajúcich liečbu BERO v danom období	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
náklady na Orladeyo pri požadovanej úhrade (11 913,95 €) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklad na Orladeyo pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad lieku Orladeyo pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Orladeyo pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný 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

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

BERO, ako profylaktická liečba, redukuje frekvenciu záchvatov HAE v porovnaní s SOC, ktoré sú určené iba na akútnu liečbu záchvatov. Rizikom BERO sú potenciálne vedľajšie účinky.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Zavedenie BERO podporuje profesionálne hodnoty proaktívnej starostlivosti, pretože ponúka preventívny prístup liečby záchvatov.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie BERO 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)

BERO znižuje potrebu poskytovania zdravotnej starostlivosti v zdravotníckych strediskách tým, že znižuje potrebu urgentných zákrokov a hospitalizácií, ktoré sú spojené s akútnymi záchvatmi pri používaní SOC bez LTP.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu indikovať alergológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Predpokladáme, že pacienti by mali pozitívne očakávania od ďalšej možnosti LTP, ktorú predstavuje BERO, a ktorá im umožní predchádzať záchvatom a môže ponúknuť psychologickú úľavu.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme žiadne aspekty, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii.

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

BERO znižuje počet akútnych záchvatov, čo umožňuje pacientom lepšie si udržiavať pracovnú produktivitu a bežné aktivity, oproti SOC.

Komunikácia doktor-pacient (H0203) [5]

Komunikácia je kľúčová na zabezpečenie pochopenia prínosov a rizík liečby BERO zo strany pacienta. Pacienti by pred začatím liečby mali byť v plnej miere uzrozumený s možnými prínosmi a nežiaducimi účinkami liečby, s dávkovaním a potrebou monitorovania (funkcia srdca).

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [5]

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poškodením obličiek a žien v plodnom veku. Liečba sa neodporúča u tehotných pacientok.

7.4. Právne aspekty

Neidentifikovali sme žiadne právne aspekty týkajúce sa žiadosti.

Autori

Viktória Mailan Doanová, B.Sc.
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: VD je prvou autorkou hodnotenia; IP je druhým autorom hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: bez vstupu

Pacientske organizácie: bez vstupu

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

Doanová V., Piovarci I.: Liečivo berotralstat (Orladeyo) na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov hereditárneho angioedému I. a II. typu u pacientov vo veku od 12 rokov. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL110; 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

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 Orladeyo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 33907 – typ A1N – Orladeyo (berotralstat). Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33907>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] Hurbišková K, et al.; Diagnostika a liečba hereditárneho angioedému - štandardný operačný postup; 2023; Dostupné z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-6-2023/KlinlaA-SOP_Hereditarny_angioedem.pdf
- [3] Maurer M, et al.; The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990. doi: 10.1111/all.15214. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35006617.
- [4] Ondrušová M, Jeseňák M, Kyselicová A; Analýza vybraných deskriptívnych charakteristík pacientov s hereditárnym angioedémom na Slovensku. Porovnanie liečby lanadelumab a berotralstat. Bratislava, Pharm-In; 2024; Dostupné z: https://www.pharmin.sk/wp-content/uploads/2024/06/Analýza-vybranych-deskriptivnych-charakteristik-pacientov-s-hereditarnym-angioedemom-na-Slovensku_Pharm-In_2024.pdf
- [5] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Orladeyo; Dostupné z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_sk.pdf
- [6] NMA: Watt M, Malmenäs M, Romanus D, Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res*. 2023 Jun;12(6):e220188. doi: 10.57264/cer-2022-0188. Epub 2023 May 23. PMID: 37218553; PMCID: PMC10402909.
- [7] Schlueter, M., & Nestler-Parr, S. (2024). Letter to the editor: Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 13(5). <https://doi.org/10.57264/cer-2023-016>
- [8] Watt, M., Malmenas, M., & Haeussler, K. (2024). Letter in reply: Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab for the treatment of hereditary angioedema. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 13(5). <https://doi.org/10.57264/cer-2024-0041>
- [9] Štúdia APeX-2: Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Christiansen SC, Jacobs JS, Sitz KV, Gower RG, Gagnon R, Wedner HJ, Kinaciyan T, Hakl R, Hanzlíková J, Anderson JT, McNeil DL, Fritz SB, Yang WH, Tachdjian R, Busse PJ, Craig TJ, Li HH, Farkas H, Best JM, Clemons D, Cornpropst M, Dobo SM, Iocca HA, Kargl D, Nagy E, Murray SC, Collis P, Sheridan WP, Maurer M, Riedl MA. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):164-172.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.015. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098856.
- [10] Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, Wedner HJ, Kinaciyan T, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, Anderson J, Collis P, Johnston DT, Desai B, Tomita D, Gagnon R, Tachdjian R, Soteres DF, Farkas H, Caballero T, McNeil D, Jacobs J, Lumry WR; APeX-2 investigators. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):733-743.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2023.12.019. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38122865.
- [11] NICE; Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema (TA738) – Appraisal consultation committee papers; 2021; Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9261832861>
- [12] Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, Martinez-Saguer I, Zanichelli A, Hao J, Inhaber N, Yu M, Riedl MA; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):979-990. doi: 10.1111/all.15011. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287942; PMCID: PMC9292251.
- [13] NICE; Berotralstat for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema (TA738) – Final appraisal determination committee papers; 2021; Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9261832861>
- [14] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarová, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.

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

S DR sme v procese hodnotenia liečiva BERO v predmetnej indikácii nekomunikovali.