

Liečivo benralizumab (Fasenra) na liečbu dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

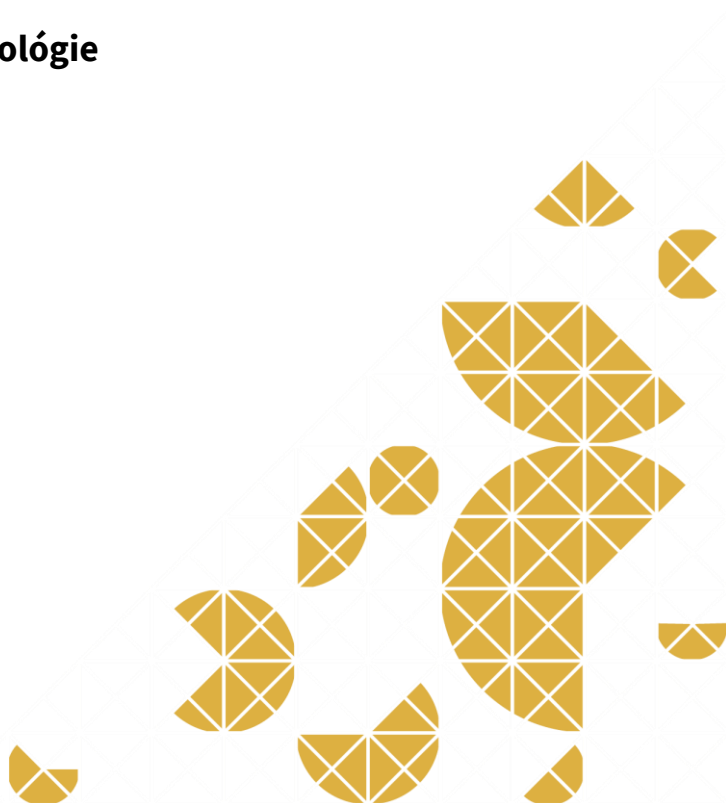
Číslo žiadosti:
38257

ATC skupina:
R03DX10

ŠÚKL kód:
2563D, 7363C

Publikované dňa:
01.06.2026

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



Podobný trend vo výsledkoch bol pozorovaný aj v ukazovateli pre-bronchodilatačného maximálneho objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu (z angl. pre-bronchodilator Forced Expiratory Volume in 1 s, **pre-BD FEV1**). Pri porovnaní MEP vs. BEN v ITT populácii [REDACTED]; priemerný rozdiel (z angl. mean difference, MD) v rozdieloch voči východiskovým hodnotám bol [REDACTED]. V relevantnej subpopulácii bol BEN [REDACTED] s MD MEP vs. BEN [REDACTED].

- [REDACTED] v **kvalite života**. MD MEP vs. BEN je v ITT populácii [REDACTED] a v subpopulácii pacientov s počtom eozinofilov/ μl ≥ 300 je MD [REDACTED].
- **Na základe predložených dôkazov považujeme prínos BEN voči komparátoru MEP s významnou neistotou za podobný.** V odpovedi na výzvu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. DR dodal ďalšie nepriame porovnania (z angl. indirect treatment comparison, ITC). Výsledky ITC naprieč ukazovateľmi [REDACTED]
- **Porovnanie bezpečnosti** BEN a MEP v relevantnej populácii nie je dostupné.
- Kvalitu dôkazu z NMA predloženej v žiadosti považujeme v aspektoch internej aj externej validity za dostatočnú. Najväčšiu neistotu do výsledkov vnáša vzájomná heterogenita do NMA vstupujúcich populácií. Kvalitu doplnkového dôkazu sme nehodnotili.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **BEN pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za každé z balení nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V základnom scenári DR v modeli minimalizácie nákladov dosahuje BEN [REDACTED] náklady v porovnaní s komparátorom. V predloženom základnom scenári sme identifikovali jeden nedostatok, ktorý sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje BEN voči MEP inkrementálne náklady vo výške [REDACTED] €.
- **Aby bol liek Fasentra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za každé z balení môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 009,93 € a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] €.**
- Nižšie uvádzame úpravu v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Úprava vychádza zo zistených nedostatkov a je popísaná v časti 5.1:
 - Aktualizácia jednotkových nákladov na MEP podľa Zoznamu kategorizovaných liekov z 06/2026 zvyšuje v porovnaní s nastavením DR inkrementálne náklady BEN vs. MEP o 1 274 €.
- Konkrétne hodnoty nastavení vstupujúcich do modelu majú limitovaný vplyv na výslednú maximálnu nákladovo efektívnu úhradu. Celkovú ekonomickú neistotu tak považujeme za **nízku**. Nepovažujeme preto za potrebné od DR požadovať dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

Predpoklad podobnej účinnosti BEN a MEP je spojený s **vysohou mierou** neistoty. V prípade, že by v klinickej praxi BEN dosiahol nižšiu účinnosť voči komparátoru, záver celkového hodnotenia nákladovej efektívnosti by bol neodporučiť rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Fasentra o požadovanú indikáciu. Slovenská legislatíva neumožňuje vstup lieku s menším prínosom ako komparátor, ani v prípade, že by dosiahol nižšie celkové náklady pre systém. Z uvedeného dôvodu nie je možné túto neistotu plne znížiť požadovaním nižšej jednotkovej úhrady za balenia lieku Fasentra. Ako alternatívu pre zníženie klinickej neistoty ohľadom modelovania podobného účinku navrhujeme požadovať prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Fasentra v požadovanej populácii po určitom časovom období alebo dohodnúť vhodné výkonnostné podmienky v zmluve o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement, MEA).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Fasentra (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia**

indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Fasenra vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu cieľovej populácie.

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.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.3. Opis intervencie (B0001)	18
3.4. Registrácia technológie (A0020)	18
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	27
4.4. Výsledky bezpečnosti	27
4.5. Doplnkové výsledky účinnosti a bezpečnosti	28
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)	33
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (E0010, E0012)	34
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	35
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	35
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	37
7.1. Etická analýza	37
7.2. Organizačné aspekty	38
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	38
7.4. Právne aspekty	39
8. Zdroje	40
9. Apendix	42
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	42
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	42

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS – kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: DR navrhovaná úhrada lieku Fasentra	19
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 4: Prehľad v žiadosti predložených nepriamych porovnaní a metaanalýz	21
Tabuľka 5: Ďalšie zdroje o účinnosti a bezpečnosti BEN a MEP	28
Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR	33
Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	34
Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	34
Tabuľka 9: Odhad počtu pacientov podľa NIHO	36

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky 36

Obrázky

Obrázok 1: Imunopatogenéza astmy v kontexte diagnózy a liečby.....	16
Obrázok 2: Porovnávacie siete NMA pre ukazovatele morbidity.....	22
Obrázok 3: Porovnávacie siete NMA pre kvalitu života meranú dotazníkom ACQ.....	23
Obrázok 4: Komparatívne výsledky NMA v AAER, ITT populácia.....	24
Obrázok 5: Komparatívne výsledky NMA v AAER, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μl	24
Obrázok 6: Komparatívne výsledky NMA v pre-BD FEV1, ITT populácia.....	25
Obrázok 7: Komparatívne výsledky NMA v pre-BD FEV1, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μl	25
Obrázok 8: Komparatívne výsledky NMA v ACQ, ITT populácia.....	26
Obrázok 9: Komparatívne výsledky NMA v ACQ, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μl	26
Obrázok 10: Nežiaduce udalosti zo štúdie MANDARA.....	27
Obrázok 11: Predpokladaný vývoj incidencie cieľovej populácie pacientov na základe NCZI dát.....	35

Použité skratky

AAER	Ročná miera astmatických exacerbácií (z angl. <i>annual asthma exacerbation rate</i>)
ACQ-6	Dotazník kontroly astmy 6 (z angl. <i>Asthma Control Questionnaire 6</i>)
AE	Nežiaduce udalosti (z angl. <i>adverse events</i>)
ALG	Alergológ
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical code</i>)
ATMP	Inovatívny liek (z angl. <i>advanced therapy medicinal product</i>)
BEN	Benralizumab
BENQ4	Benralizumab podávaný raz za 4 týždne
BENQ8	Benralizumab podávaný raz za 8 týždňov (prvé 3 dávky podávané raz za 4 týždne)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. <i>confidence interval</i>)
CrI	Interval kredibility (z angl. <i>credible interval</i>)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. <i>The Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCO	Dátum zberu dát (z angl. <i>data cut-off</i>)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaci skupina (z angl. <i>External Assessment Group</i>)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence-based medicine</i>)
EGPA	Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. <i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Eozinofily
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. <i>The EuroQoL five-dimensions</i>)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. <i>European Network for Health Technology Assessment</i>)
FDA	Správa potravín a liečiv (z angl. <i>Food and Drug Administration</i>)
FeNO	Frakčný exhalovaný oxid dusnatý (z angl. <i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEM	Farmakoeconomický model
FER	Farmakoeconomický rozbor
FEV1	Maximálny objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu (z angl. <i>Forced Expiratory Volume in 1 s</i>)
GINA	Globálna iniciatíva pre astmu (z angl. <i>The Global Initiative for Asthma</i>)
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. <i>Health Related Quality of Life</i>)

HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICS	Inhalačné kortikosteroidy (z angl. <i>Inhaled corticosteroids</i>)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IgE	Imunoglobulín E
IL	Interleukín
IO	Indikačné obmedzenie
ITC	Nepriame porovnanie (z angl. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. <i>intention to treat</i>)
LABA	Dlho účinkujúce inhalačné beta2-agonisty (z angl. <i>Long-acting beta2-agonist</i>)
LAMA	Dlho účinkujúce inhalačné muskarínové agonisty (z angl. <i>Long-acting muscarin-agonist</i>)
MCID	Minimálny klinicky relevantný rozdiel (z angl. <i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Priemerný rozdiel (z angl. <i>mean difference</i>)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. <i>Managed Entry Agreement</i>)
MEP	Mepolizumab
MEPQ4	Mepolizumab podávaný raz za 4 týždne
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov (z angl. <i>Medical Subject Headings</i>)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová metaanalýza (z angl. <i>Network Meta Analysis</i>)
OCS	Orálne podávané kortikosteroidy (z angl. <i>oral corticosteroid</i>)
OR	Pomer šancí (z angl. <i>odds ratio</i>)
p	p-hodnota
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	Placebo
pre-BD	prebronchodilatačný
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. <i>Quality-adjusted life year</i>)
R	Receptor
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Pomer frekvencie výskytu (z angl. <i>rate ratio</i>)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. <i>Státní ústav pro kontrolu léčiv</i>)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TRN	Pneumológ a ftizeológ
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	08.11.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	09.04.2026 – 08.05.2026 (08.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 08.05.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	01.06.2026
Celkové trvanie hodnotenia (so zohľadnením prerušení)	176 dní
Celkové trvanie hodnotenia (bez zohľadnenia prerušení)	206 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

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

Podpora

Klinickí odborníci: žiadny odborník sa do hodnotenia nezapojil

Pacientske organizácie: žiadna organizácia sa do hodnotenia nezapojila

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Katona Z., Piovarči I.: Liečivo benralizumab (Fasenra) na liečbu dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL217; 2026; 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. 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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 č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS – kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astma, Plúcna eozinofília nezatriedená inde • MKCH-10²: J45, J82 <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β-agonistami. <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 menej ako 80 % referenčnej hodnoty), počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \times 10^9 / l$ hodnotený 3 rôznymi meraniami, pričom minimálne 1 meranie bolo vykonané v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, a s výskytom 2 alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti) v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných glukokortikosteroidov a dlhodobo účinkujúcich inhalačných beta2 agonistov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Ak nedôjde po prvých 12 mesiacoch liečby k zníženiu ročnej frekvencie exacerbácií astmy aspoň o 50 %, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. • Návrh preskripčného obmedzenia: ALG (alergológ), TRN (pneumológ a ftizeológ)
Intervencia (Intervention)	
	Benralizumab (BEN)
Komparátor (Comparator)	
	Mepolizumab (MEP)

² MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

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

Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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"> • Ročná miera astmatických exacerbácií • pre-bronchodilatačný maximálny objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu (pre-BD FEV1) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (Study design)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ekonomické hodnotenie 	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide 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 farmakoeconomickom 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 (farmakoeconomický rozbor, publikácie a ďalšie zdroje) [1].
- Klinické postupy vypracované GINA⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO č. 8/2022 [2].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 23.02.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 09.03.2026. So žiadosťou o konzultáciu sme v priebehu hodnotenia prvotne oslovili 2 klinické odborníčky. Jedna z nich nás odkázala na ďalších 4 odborníkov, ktorí však na naše otázky nereagovali. Do hodnotenia sa tak nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

⁵ GINA – Globálna iniciatíva pre astmu (z angl. The Global Initiative for Asthma)

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. 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 €, 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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). 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. 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 odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

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]

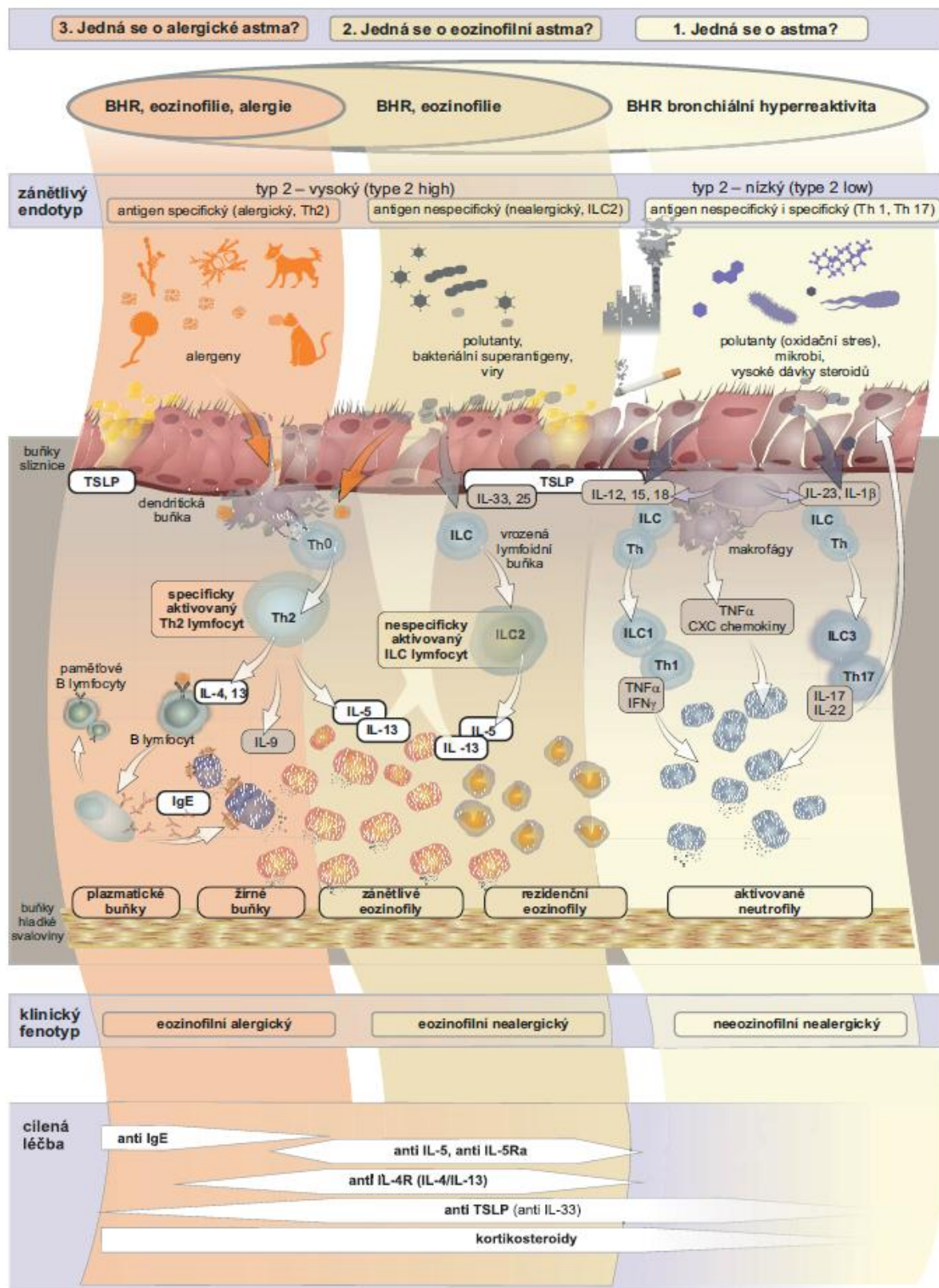
Bronchiálna astma (MKCH-10 kód J45) je bežné, respiračné heterogénne ochorenie charakterizované chronickým zápalom dýchacích ciest s účasťou mnohých zápalových bunkových populácií, remodeláciou priedušiek spojenou s ich hyperreaktivitou a variabilnou, no často reverzibilnou obštrukciou.

Astma sa typicky delí do fenotypov na základe presne definovaných klinických alebo zápalových charakteristík. V imunopatogenéze astmy sa rozlišujú dva základné typy zápalovej odpovede: tzv. T2-high a T2-low zápalová imunitná odpoveď, ktoré sú úzko spojené s fenotypovou klasifikáciou choroby nevyhnutnou na dosiahnutie dobrého efektu biologickej liečby (Obrázok 1).

T2-high astma sa vyznačuje prítomnosťou tzv. zápalu typu 2 (eozinofilného). T2-high zápalová imunitná odpoveď môže byť spúšťaná alergénnou či nealergénnou cestou, je charakterizovaná najmä produkciou cytokínov interleukín (IL)-3, IL-4, IL-5 a IL-13. Ako markery eozinofilného zápalu sa používajú hodnotenia eozinofílie (zvýšeného počtu eozinofilov) v periférnej krvi, eozinofílie v spúte, či hladiny frakčného exhalovaného oxidu dusnatého (z angl. Fractional Exhaled Nitric Oxide, FeNO) vo vydychovanom vzduchu.

Ťažká refraktérna astma je astma, ktorá nie je kontrolovaná napriek riadnemu užívaniu vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov (z angl. Inhaled corticosteroids, ICS) v kombinácii s dlho účinkujúcimi inhalačnými beta2-agonistami (z angl. Long-acting beta2-agonist, LABA), prípadne s ďalšími liekmi (dlho účinkujúce inhalačné muskarínové agonisty (z angl. Long-acting muscarin-agonist, LAMA), antileukotriény, teofylíny).

Obrázok 1: Imunopatogenéza astmy v kontexte diagnózy a liečby



Zdroj: [3]

Závažnosť a symptómy [2]

Typickými príznakmi astmy sú:

- sipot: vysoko položený pískavý zvuk vychádzajúci z horných dýchacích ciest, zväčša pri výdychu,

- kašeľ: suchý alebo s produkciou čistého mukoidného sekrétu, alebo svetlo-žltého spúta, zväčša horší v noci,
- dušnosť, alebo ťažkosti s dýchaním,
- tlak na hrudi.

Príznaky majú epizodický charakter. Trvajú hodiny až dni a ustupujú spontánne, alebo po odstránení spúšťacieho podnetu, či ako odpoveď na antiastmatickú liečbu. Pacienti môžu byť asymptomatický po dlhých časových obdobiach. Príznaky astmy sa často objavujú, alebo horšia v noci. Najčastejšími spúšťacími faktormi sú studený vzduch, fyzická námaha a vystavenie alergénom vo vdychovanom vzduchu.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

V súčasnosti sú dostupné medzinárodné odporúčania publikované Globálnou iniciatívou pre astmu (z angl. The Global Initiative for Asthma, GINA) z roku 2025 (Stručný sprievodca liečbou a prevenciou astmy [4] a Sprievodca liečbou ťažkej astmy [5]).

Počas manažmentu nekontrolovateľnej astmy môže byť zväznená liečba vysokodávkovanými ICS a LABA. LAMA sa môže použiť ako doplnková terapia k vysokodávkovým ICS a LABA, podľa dostupnosti môže byť pridaná biologická liečba. Orálne podávané kortikosteroidy (z angl. oral corticosteroid, OCS) by mali byť použité ako posledná možnosť, za nasadenia čo najnižšej účinnej dávky, vzhľadom na častý výskyt ťažkých krátkodobých aj dlhodobých nežiaducich účinkov [4 (str. 26)].

Biologická liečba

Podľa odporúčania pre liečbu ťažkej astmy [5] je výber prídavnej biologickej liečby, ktorá je nekontrolovaná napriek užívaniu vysokodávkovaných ICS a LABA, závislý od viacerých klinických faktorov:

- prediktory odpovede na liečbu,
- klinická anamnéza naznačujúca symptómy vyvolané alergénmi (alergická astma),
- spôsob a frekvencia podávania,
- preferencia pacienta.

Ťažká astma

Liečivo **tezepelumab** celiace na týmusový stromálny lymfopoetín sa odporúča pacientom so zvýšenými markermi T2-high astmy (počet eozinofilov v krvi, hladina FeNO).

Ťažká eozinofilná astma

- **liečivá celiace na IL-5 alebo jeho receptor (R)**
Anti-IL-5 (**mepolizumab, reslizumab**) alebo anti-IL-5R **benralizumab** sú odporúčané na liečbu pacientov s astmou s nástupom v dospelosti, s vysokým počtom eozinofilov, s nosovými polypmi, so zníženou funkciou pľúc (maximálny objemu vzduchu, ktorý možno vydýchnuť za jednu sekundu po plnom nádychu (z angl. Forced Expiratory Volume in 1 s, FEV1) < 65 %) a vyššou ročnou mierou závažných exacerbácií.
- **liečivo celiace na IL-4R**
Anti-IL-4R liečivo **dupilumab** sa odporúča pacientom so zvýšenými markermi T2-high astmy (počet eozinofilov v krvi, hladina FeNO) alebo s potrebou udržiavacej liečby OCS.

Ťažká alergická astma

Omalizumab, liečivo celiace na imunoglobulín E (IgE), sa odporúča pacientom s citlivosťou na inhalované alergény pri kožných testoch alebo pri citlivosti špecificky na IgE, s celkovou koncentráciou IgE v sére a s hmotnosťou v rámci rozsahu dávkovacej schémy, s astmou s nástupom v detstve a s anamnézou naznačujúcou alergénmi vyvolanú astmu.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Liek Fasentra (benralizumab, BEN, R03DX10) [6]

BEN je humanizovaná monoklonálna protilátka viažuca sa na ľudský receptor pre IL-5. Liečbu Fasentrou majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe stavov, pre ktoré je indikovaný benralizumab. Fasentra je určená na dlhodobú liečbu. Rozhodnutie pokračovať v liečbe sa má prehodnotiť aspoň jedenkrát ročne na základe závažnosti ochorenia, stupňa kontroly ochorenia a počtu eozinofilov v krvi.

BEN sa aplikuje pomocou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera. Odporúčaná dávka BEN je 30 mg vo forme subkutánnej injekcie každé 4 týždne prvé 3 dávky a potom následne každých 8 týždňov.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Fasentra je indikovaná ako prídavná udržiavacia liečba dospelým pacientom so závažnou eozinofilnou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β -agonistami [6].

Fasentra nemá podľa Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medical Agency, EMA) status lieku určeného na ojedinelé ochorenie (z angl. orphan designation) pre hodnotenú indikáciu. Liek nepatrí medzi inovatívne lieky (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) a nie je podmienenečne registrovaný na európskej úrovni [7].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Fasentra je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v dvoch indikáciách ako [8]:

a) prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β -agonistami, ktorí majú počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,15 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne jedným meraním v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov a počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi mali počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne 1 meraním, a ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov.

Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

b) prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek inej užíwanej biologickej liečbe,

1) ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikoidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov alebo

2) mali minimálne 2 klinicky závažné exacerbácie astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov) za posledných 12 mesiacov.

Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov (1) alebo po prvých 12 mesiacoch liečby k zníženiu ročnej frekvencie exacerbácií astmy aspoň o 50% (2), ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Indikácia podľa a) bola predmetom hodnotenia NIHO č. 8/2022 [2].

Držiteľ registrácie (DR) má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú dohodu o riadenom vstupe lieku (z angl. Managed Entry Agreement, MEA) č. zmluvy: 66/2023 spolu s dodatkom č. 1 [9] pre obe indikácie. Úhrada lieku je na základe uvedených dokumentov v indikácii:

- a) vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 2 009,93 €/balenie;
- b) vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 2 009,93 €/balenie.

NIHO nedisponuje informáciami, že by liečba bola štandardne hrazená nad rámec kategorizácie.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 2 009,93 € za každé z balení lieku Fasentra určeného na subkutánne podanie vo forme naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera (Tabuľka 2). Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhovaná neverejná úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku je vo výške ■■■ € za obe liekové formy, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške 2 009,93 €/balenie.

Tabuľka 2: DR navrhovaná úhrada lieku Fasentra

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	Maximálna cena vo verejnej lekárni	Navrhovaná ÚZP (oficiálna)	Navrhovaná ÚZP (dôverná)
7363C	Fasentra 30 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke	sol iru 1x1 ml/30 mg (striek.inj.napl.skl.)	2 009,93 €	2 009,93 €	■■■
2563D	Fasentra 30 mg injekčný roztok naplnený v pere	sol ira 1x1 ml/30 mg (striek.inj.napl.skl. v pere)	2 009,93 €	2 009,93 €	■■■

ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv; ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne

Zdroj: [1]

Návrh indikačného obmedzenia (IO):

Liečba dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 menej ako 80 % referenčnej hodnoty), počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \times 10^9 / l$ hodnotený 3 rôznymi meraniami, pričom minimálne 1 meranie bolo vykonané v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov a s výskytom 2 alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevy pohotovosti) v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných glukokortikosteroidov a dlhodobo účinkujúcich inhalačných beta2-agonistov.

Ak nedôjde po prvých 12 mesiacoch liečby k zníženiu ročnej frekvencie exacerbácií astmy aspoň o 50 %, ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou.

Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ALG (alergológ), TRN (pneumológ a ftizeológ)

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme navrhované IO.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor NIHO v súlade s DR považuje liečivo mepolizumab (MEP).

MEP

MEP je humanizovaná monoklonálna protilátka proti IL-5. Odporúčaná dávka mepolizumabu podľa SPC je 100 mg podávaných subkutánne vo jedenkrát za 4 týždne [10]. DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) predpokladá rovnaké dávkovanie [1].

Na Slovensku sa hradená liečba sa môže indikovať u dospelých s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 menej ako 80 % referenčnej hodnoty), počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \cdot 10^9 / L$ hodnotený 3 rôznymi meraniami, pričom minimálne 1 meranie bolo vykonané v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, a s výskytom 2 alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov a/alebo hospitalizáciu a/alebo návštevu pohotovosti) v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných glukokortikosteroidov a dlhodobou účinkujúcich inhalačných beta2-agonistov. Ak nedôjde po prvých 12 mesiacoch liečby k zníženiu ročnej frekvencie exacerbácií astmy aspoň o 50 %, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou [8].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov:

S výberom komparátora navrhnutého DR súhlasíme. Zdôvodnenie výberu a širšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **MEP** je podľa zahraničných odporúčaní [5] jednou z možností liečby pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou. Na Slovensku je kategorizovaný [8].
- Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z roku 2023 jeho použitie v cieľovej populácii s dg. J45 vykazuje vysokú spotrebu [11].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory NIHO nepovažuje:

- **Dupilumab** je podľa zahraničných odporúčaní [5] jednou z možností liečby pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou. Na Slovensku je síce kategorizovaný [8], no NCZI dáta z roku 2023 poukazujú na jeho nízku spotrebu [11].
- **Omalizumab** je na Slovensku indikovaný na liečbu pacientov s perzistujúcou alergickou astmou [8]. Podľa zahraničných odporúčaní je preferovanou voľbou v liečbe ťažkej astmy s eozinofilným alergickým fenotypom [5, 12]. Použitie OMA u nealergického podtypu ťažkej eozinofilnej astmy je podľa českých odporúčaní odporúčané iba v prípade zlyhania anti-IL-5(R), kde sa najprv odporúča zvážiť inú anti-IL-5(R) modalitu, dupilumab, prípadne OMA [12 (str. 31)].
- **BEN** je na Slovensku hradený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP) na liečbu ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy (viď časť 3.5) [8]. Nedá sa vylúčiť, že sa cieľová populácia podľa navrhovaného IO prekrýva s populáciou pacientov, ktorá je podľa súčasného IO vhodná na liečbu BEN. Rozsah prekryvu je však vzhľadom na nedostatok dát neistý. [REDACTED]
- **Reslizumab** je jednou z možností liečby ťažkej nealergickej eozinofilnej astmy [5], no na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný [8].
- **Tezepelumab** je možnosťou liečby všetkých podtypov ťažkej astmy (eozinofilnej aj neeozinofilnej) [5], no na Slovensku nie je kategorizovaný [8].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia. Neidentifikovali sme žiadne randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomized Controlled Trial, RCT), ktoré by spĺňali kritériá definované v PICO – t. j. RCT porovnávajúce BEN voči komparátoru MEP. DR na preukázanie klinického prínosu BEN voči MEP v žiadosti predložil bayesovskú sieťovú metaanalýzu (z angl. Network Meta Analysis, NMA; Tabuľka 4) [13]. Tabuľka 3 uvádza klinické štúdie BEN vstupujúce do NMA.

V odpovedi na výzvu DR doplnil ďalšie nepriame porovnania [REDACTED], ktoré majú preukazovať [REDACTED] BEN a MEP [REDACTED].

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT01914757	CALIMA	BENQ4/BENQ8	PLA	(425:441):440	03/2015
NCT01928771	SIROCCO	BENQ4/BENQ8	PLA	(399:398):407	03/2015
NCT02869438	SOLANA	BENQ4	PLA	118:115	08/2018
NCT03170271	ANDHI	BENQ8	PLA	427:229	09/2019
NCT02814643	ALIZE	BENQ4	PLA	51:52	01/2017

BENQ4 – benralizumab podávaný raz za 4 týždne; BENQ8 – benralizumab podávaný raz za 8 týždňov (prvé 3 dávky podávané raz za 4 týždne), PLA – placebo

Zdroj: [1, 14, 15, 16, 17, 18]

Tabuľka 4: Prehľad v žiadosti predložených nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory (iba relevantné)	Dátum publikácie	Zdroj financovania
Network meta-analyses comparing tezepelumab with biologics in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma	BENQ8 (30 mg)* MEPQ4 (100 mg)	01/2022	AstraZeneca Global a Amgen

*do NMA bola zahrnutá iba EMA a FDA schválená dávkovacia schéma

BENQ8 – benralizumab podávaný raz za 8 týždňov (prvé 3 dávky podávané raz za 4 týždne); MEPQ4 – mepolizumab podávaný raz za 4 týždne

Zdroj: [13]

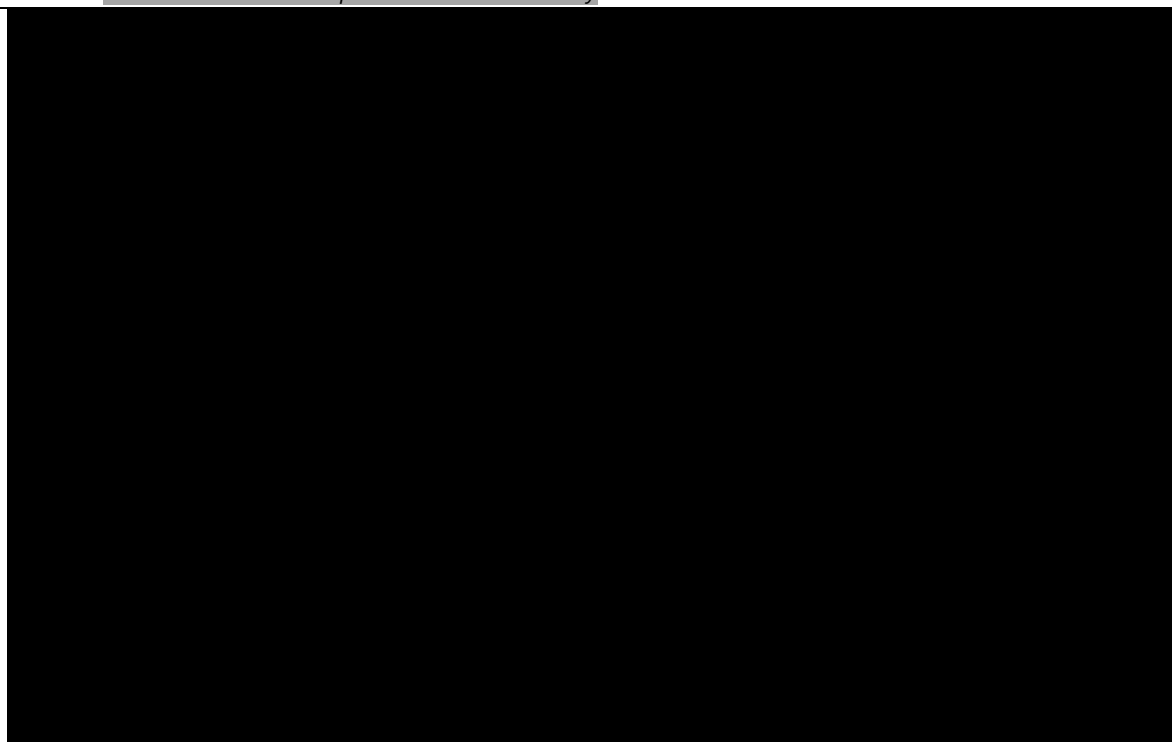
CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ANDHI a **ALIZE** sú randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie fázy 3 [1, 14, 15, 16, 17, 18]. Štúdie **CALIMA, SIROCCO** sledovali pacientov vo veku 12 – 75 rokov s diagnózou ťažkej astmy, ktorá bola nedostatočne kontrolovaná napriek liečbe strednými alebo vysokými dávkami ICS plus LABA a mali v anamnéze minimálne dve exacerbácie za posledný rok. Do štúdií **SOLANA** a **ANDHI** boli zaradení pacienti vo veku 18 – 75 rokov s ťažkou refraktérnou astmou napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacich β 2-agonistov ICS plus LABA s počtom eozinofilov v krvi ≥ 150 buniek/ μ l (**ANDHI**) resp. ≥ 300 buniek/ μ l (**SOLANA**) a s ≥ 2 exacerbáciami v posledných 12 mesiacoch [1, 16, 17]. Do štúdie **CALIMA, SOLANA, SIROCCO** a **ANDHI** boli zaradení pacienti, ktorí mali hodnotu pre-bronchodilatačného (pre-BD) FEV1 < 80 % predikovaných hodnôt (dospelí) a skóre v Dotazníku kontroly astmy (z angl. Asthma Control Questionnaire, ACQ-6) $\geq 1,5$ [1, 16, 17, 19 (suppl. str. 9)]. Do štúdie **ALIZE** boli zaradení pacienti vo veku 12 – 21 rokov s ťažkou astmou na liečbe inhalačnými kortikosteroidmi a dlhodobo pôsobiacimi β 2-agonistami, ktorí mali aspoň 1 exacerbáciu za posledný rok [18].

DR dokazuje účinnosť BEN voči relevantnému komparátoru MEP prostredníctvom NMA vykonanej bayesovským prístupom s reportovaním výsledkov pomocou modelu náhodných efektov. Porovnanie bolo vykonané pre populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat, ITT) – primárna analýza. Pre toto hodnotenie relevantnou podskupinovou analýzou bola analýza výsledkov u populácie s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l. Hodnotené boli ukazovatele:

- Redukcia v ročnej miere astmatických exacerbácií (z angl. Annual asthma exacerbation rate, AAER)
- Rozdiel v zmenách v pre-BD FEV1 oproti východiskovým hodnotám
- Rozdiel v zmenách dávok orálne podávaných kortikosteroidov (z angl. oral corticosteroid, OCS) oproti východiskovým hodnotám
- Rozdiel v skóre ACQ

Porovnávacie siete NMA pre jednotlivé ukazovatele sú znázornené na obrázkoch nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3) [13].

Obrázok 2: Porovnávacie siete NMA pre ukazovatele morbidity

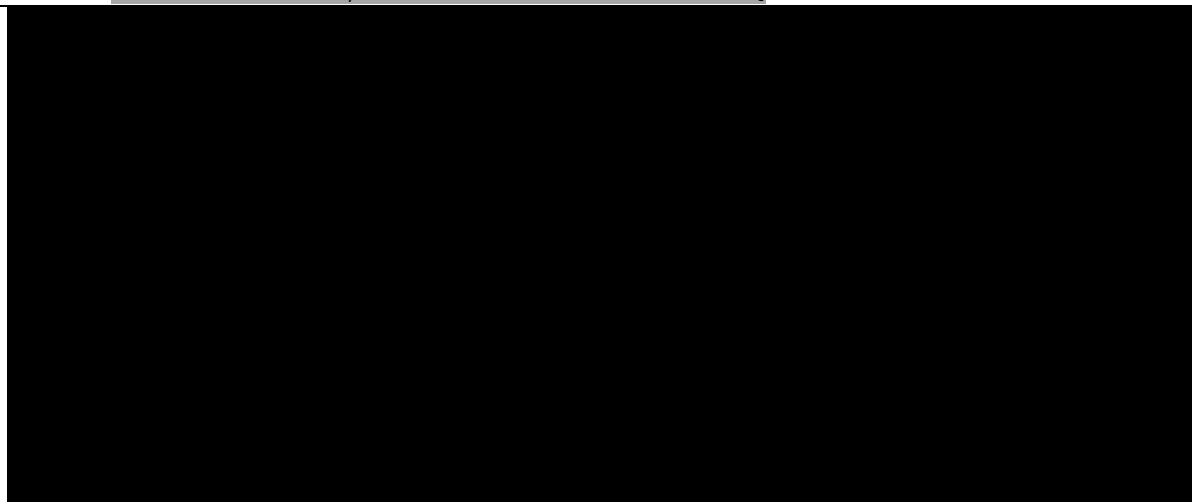


a) AACR, b) pre-BD FEV1 c) dávky OCR

B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne

Zdroj: [13 (str. 54, 69, 75)]

Obrázok 3: Porovnávacie siete NMA pre kvalitu života meranú dotazníkom ACQ



a) primárna analýza (ITT), b) podskupinová analýza (počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l)

B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne

Zdroj: [13 (str. 63, 183)]

Čas analýzy dát

Ukazovateľ	Klinická štúdia	Doba sledovania – vstupujúce dáta
Redukcia ročnej miery pľúcnych exacerbácií	BEN	
	CALIMA	52 týždňov
	SIROCCO	52 týždňov
	ANDHI	52 týždňov
	MEP	
	MUSCA	52 týždňov
Pre-bronchodilatačný FEV1	BEN	
	CALIMA	56 týždňov
	SIROCCO	48 týždňov
	ANDHI	24 týždňov
	SOLANA	do 84. dňa
	MEP	
MUSCA	24 týždňov	
MENSA	32 týždňov	
Zmena v skóre ACQ voči východiskovej hodnote	BEN	
	CALIMA	56 týždňov
	SIROCCO	48 týždňov
	ANDHI	24 týždňov
	SOLANA	do 84. dňa
	ALIZE*	12 týždňov
	MEP	
	MUSCA	24 týždňov
MENSA	32 týždňov	

*do podskupinovej analýzy (počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l) dáta z tejto štúdie nevstupujú

Zdroj: [1, 13 (str. 49 – 52, 161), 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie

Predložená NMA neposkytuje výsledky porovnania v ukazovateli mortality [1, 13].

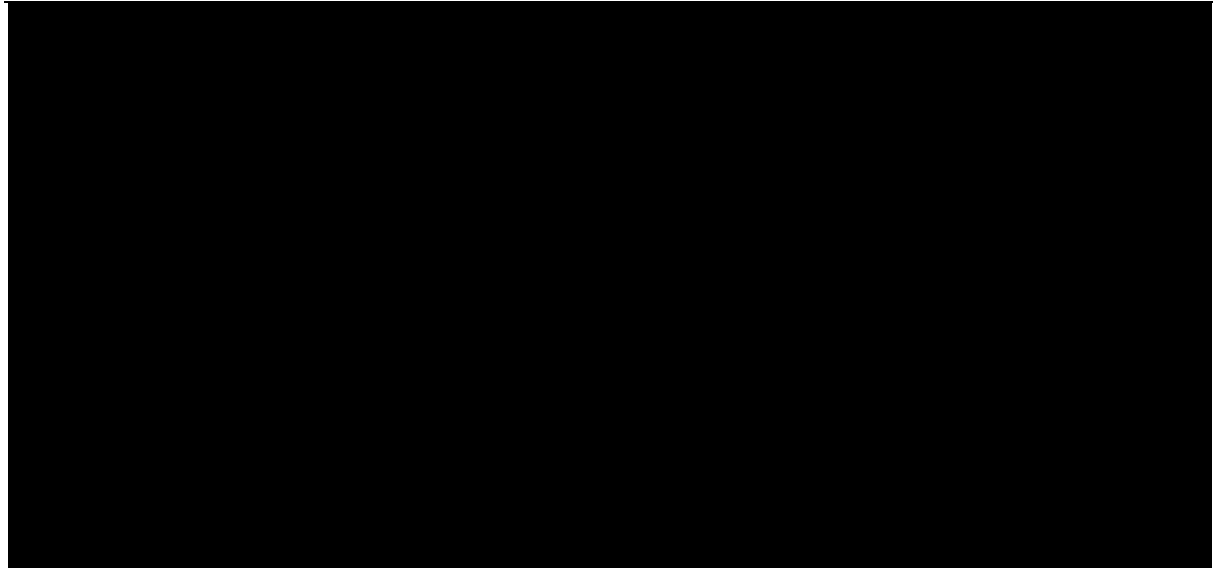
4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Ročná miera astmatických exacerbácií [1, 13]

Minimálny klinicky relevantný rozdiel (z angl. minimal clinically important difference, MCID) v redukcii AAER pri ťažkej astme pozorovaný v RCT je odhadnutý na 20 – 40 % [27].



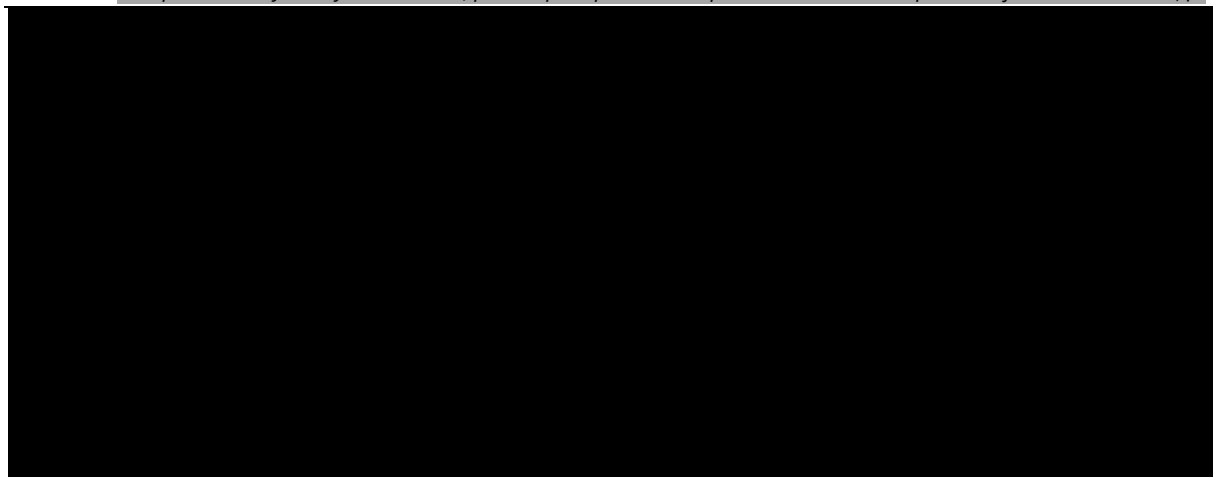
Obrázok 4: Komparatívne výsledky NMA v AAER, ITT populácia



B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
 Rozdiel MEP vs. BEN (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako pomer frekvencie výskytu (z angl. rate ratio, RR) exacerbácií; hodnota > 1 favorizuje BEN
 Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

Zdroj: [13 (str. 55)]



Obrázok 5: Komparatívne výsledky NMA v AAER, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l






B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
 Rozdiel MEP vs. BEN (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako RR; hodnota > 1 favorizuje BEN
 Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

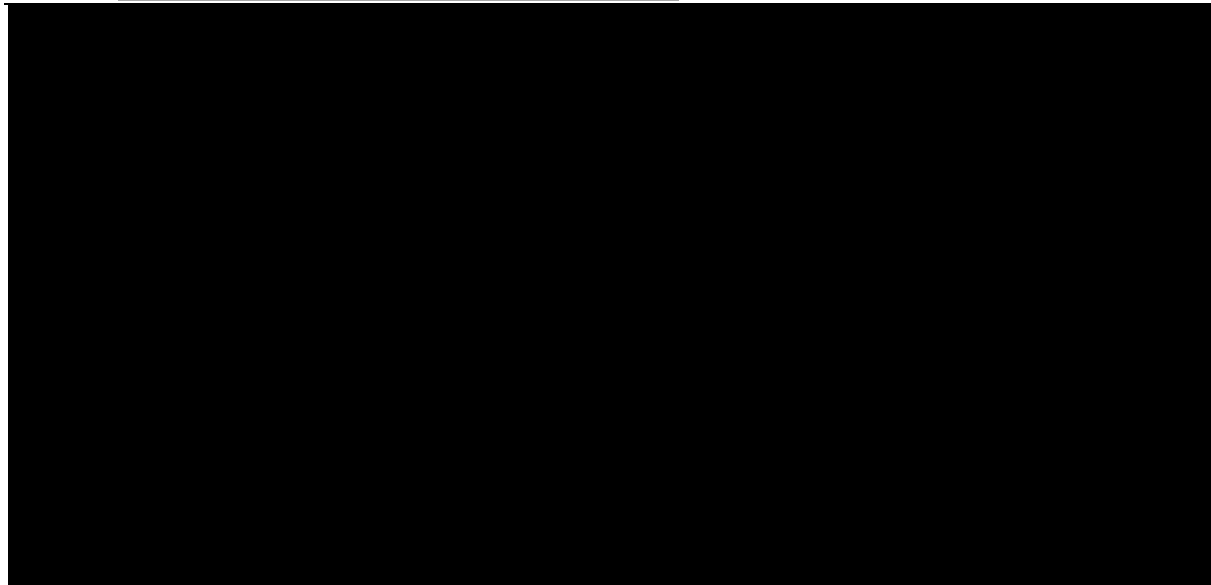
Zdroj: [1, 13 (str. 174)]

Pre-BD FEV1 [1, 13]

MCID vo FEV1 pri ťažkej astme pozorovaný je odhadnutý na $\geq 20\%$ resp. $\geq 15\%$ u štúdií trvajúcich viac ako 1 rok [28].  (Obrázok 6) 

 (Obrázok 7) 


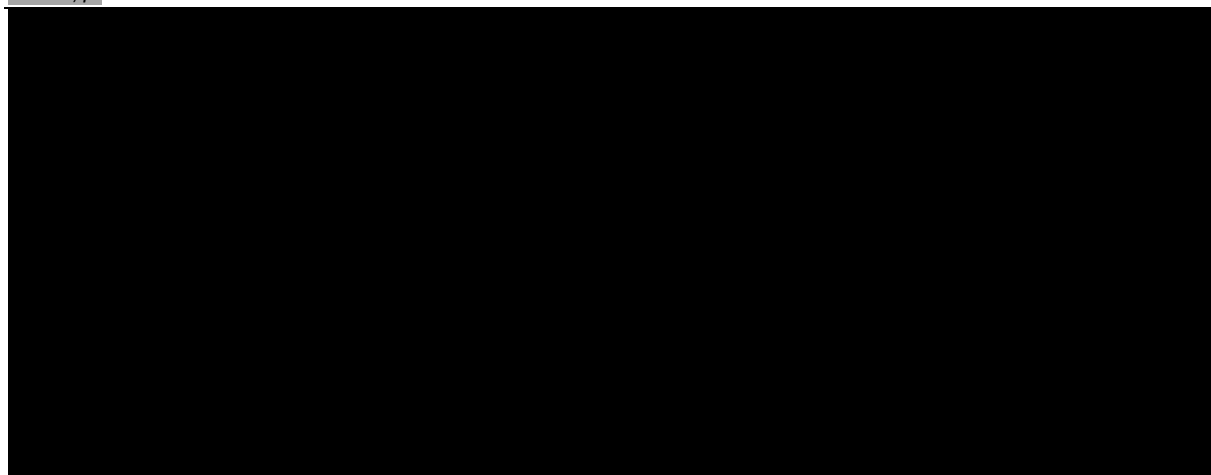
Obrázok 6: Komparatívne výsledky NMA v pre-BD FEV1, ITT populácia



B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
Rozdiel BEN vs. MEP (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako priemerný rozdiel v rozdieloch voči východiskovým hodnotám; hodnota > 0 favorizuje BEN, hodnota = 0 nevyjadruje rozdiel
Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

Zdroj: [13 (str. 71)]

Obrázok 7: Komparatívne výsledky NMA v pre-BD FEV1, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l



B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
Rozdiel MEP vs. BEN (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako priemerný rozdiel v rozdieloch voči východiskovým hodnotám; hodnota < 0 favorizuje BEN, hodnota = 0 nevyjadruje rozdiel
Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

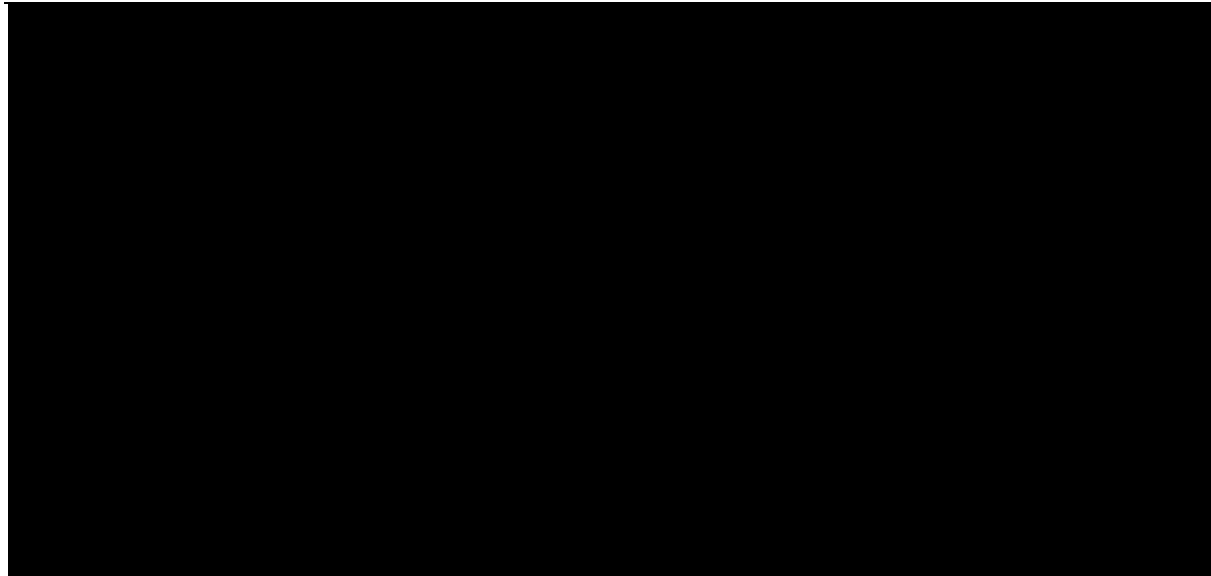
Zdroj: [1, 13 (str. 194)]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

MCID v dotazníku ACQ je 0,5 bodu pričom pokles v skóre značí zlepšenie a nárast zhoršenie [29, 30].

(Obrázok 8) (Obrázok 9)

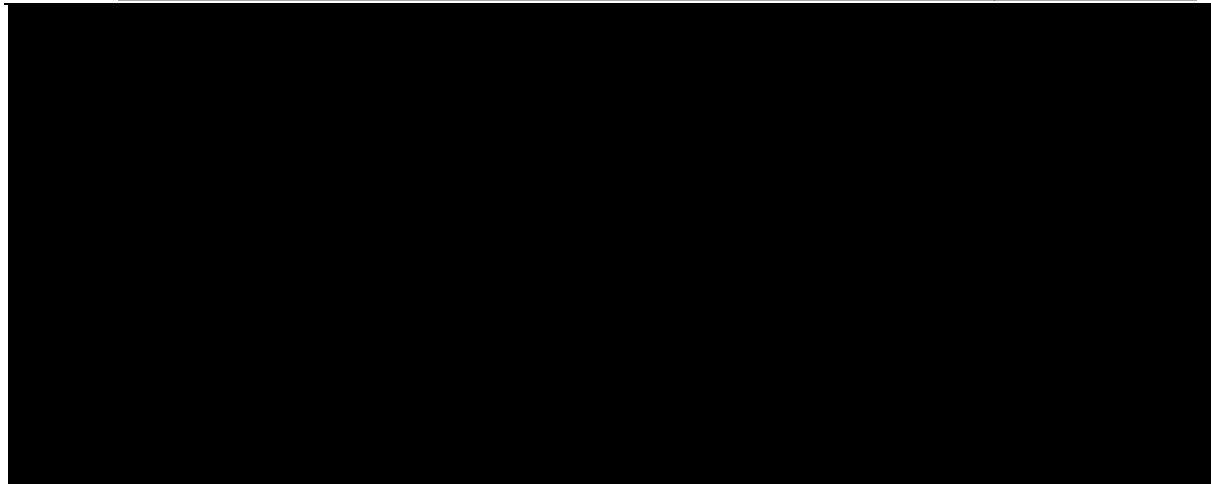
Obrázok 8: Komparatívne výsledky NMA v ACQ, ITT populácia



B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
Rozdiel MEP vs. BEN (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako priemerný rozdiel v rozdieloch voči východiskovým hodnotám; hodnota > 0 favorizuje BEN, hodnota = 0 nevyjadruje rozdiel
Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

Zdroj: [13 (str. 65)]

Obrázok 9: Komparatívne výsledky NMA v ACQ, podskupina pacientov s počtom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 buniek/ μ l



B 30 Q8W – benralizumab podávaný v dávke 30 mg každých 8 týždňov (prvé 3 dávky každé 4 týždne); M 100 Q4W – mepolizumab podávaný v dávke 100 mg každé 4 týždne
Rozdiel MEP vs. BEN (v červenom obdĺžniku) prezentovaný ako priemerný rozdiel v rozdieloch voči východiskovým hodnotám; hodnota > 0 favorizuje BEN, hodnota = 0 nevyjadruje rozdiel
Ružové podfarbenie znázorňuje štatisticky významný rozdiel

Zdroj: [1, 13 (str. 183)]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Predložená NMA neporovnáva BEN a MEP z hľadiska bezpečnosti. DR zároveň nepredložil iný dôkaz o komparatívnej bezpečnosti BEN voči MEP v populácii pacientov podľa navrhovaného IO. DR vo FER extrapoluje výsledky zo štúdie MANDARA [31] porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť BEN voči MEP v populácii pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou eozinofilnou granulomatózou s polyangiitídou (EGPA) na populáciu pacientov podľa navrhovaného IO [1].

Štúdia MANDARA je randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala BEN (30 mg každé 4 týždne) s MEP (300 mg každé 4 týždne) u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou EGPA. Štúdia zahŕňala 140 pacientov (70 v každej skupine) a sledovala bezpečnosť oboch liečiv po dobu 52 týždňov [1, 31]. Predpokladané ukončenie štúdie je v marci 2026 [31].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Komparatívne výsledky bezpečnosti BEN voči MEP u pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou nie sú dostupné. DR predkladá výsledky štúdie MANDARA, v ktorej sleduje bezpečnosť BEN voči MEP u pacientov s EGPA (Obrázok 10) [1].

Obrázok 10: Nežiaduce udalosti zo štúdie MANDARA

Table 3. Adverse Events during the Double-Blind Phase.*		
Event	Benralizumab (N=70)	Mepolizumab (N=70)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	63 (90)	67 (96)
Most common adverse events†		
Covid-19	15 (21)	19 (27)
Headache	12 (17)	11 (16)
Arthralgia	12 (17)	8 (11)
Nasopharyngitis	6 (9)	10 (14)
Sinusitis	5 (7)	8 (11)
Any serious adverse event	4 (6)	9 (13)
Serious adverse events		
Covid-19	1 (1)	1 (1)
Appendicitis	0	1 (1)
Bronchitis	1 (1)	0
Urinary tract infection	0	1 (1)
Wound infection	0	1 (1)
Cholangitis	0	1 (1)
Eosinophilic hepatic infiltration	0	1 (1)
Prostate cancer	0	2 (3)
Peripheral neuropathy	1 (1)	0
Syncope	1 (1)	0
Acute respiratory failure	0	1 (1)
Any adverse event leading to discontinuation of treatment	0	2 (3)
Adverse events leading to discontinuation		
Prostate cancer	0	2 (3)
Any adverse event with outcome of death	0	0

* Adverse events were classified with the use of *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 26.0, preferred terms. The total duration of exposure during the double-blind period was 70.2 patient-years in the benralizumab group and 70.3 patient-years in the mepolizumab group. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

† The five most common events are listed.

Zdroj: [1]

4.5. Doplnkové výsledky účinnosti a bezpečnosti

DR v odpovedi na výzvu na opravu dodal výsledky ďalších nepriamych porovnaní [REDACTED]

[REDACTED]. Tabuľka 5 s prehľadom výsledkov nepriamych porovnaní je uvedená nižšie.

Tabuľka 5: Ďalšie zdroje o účinnosti a bezpečnosti BEN a MEP

Výsledky	Komentár DR
[REDACTED]	[REDACTED]

--	--

AAER – ročná miera astmatických exacerbácií (z angl. *annual asthma exacerbation rate*); ACQ – dotazník kvality života o kontrole astmy (z angl. *Asthma Control Questionnaire*); BEN – benralizumab; CI – interval spoľahlivosti (z angl. *confidence interval*); CrI – interval kredibility (z angl. *credible interval*); EOS – eozinofily; FP – flutikazón propionát; MEP – mepolizumab; OCS – orálne podávané kortikosteroidy (z angl. *oral corticosteroids*); OR – pomer šancí (z angl. *odds ratio*); RR – pomer frekvencie výskytu (z angl. *rate ratio*)

Zdroj: [1 (odpoveď na výzvu), 

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

V NMA predloženej DR sa nachádza viacero nedostatkov, ktoré sú diskutované v bodoch nižšie. NIHO napriek uvedeným nedostatkom považuje kvalitu NMA za dostatočnú.

- Systematickým prehľadom literatúry vykonaným DR boli identifikované relevantné klinické štúdie intervencie aj komparátora. Vylúčenie prvotne identifikovaných štúdií ZONDA (BEN) a SIRIUS (MEP) z analýzy prínosu v ukazovateľoch morbidita (redukcia v AAER, pre-BD FEV1) a kvality života je opodstatnené, nakoľko šlo o štúdie zamerané na redukciu OCS [32, 33].
- Medzi štúdiami, ktoré vstupujú do NMA je prítomná heterogenita, ktorá vyplýva najmä z odlišných všeobecných a klinických charakteristík pacientov (vek, % podiel mužov, mediánový počet eozinofilov, priemerný počet exacerbácií v predchádzajúcich 12 mesiacoch, či % podiel liečby orálnymi kortikosteroidmi) medzi jednotlivými štúdiami.
- Do NMA boli zaradené štúdie, ktoré poskytovali dáta od pacientov vo veku od 12 rokov (BEN: CALIMA, SIROCCO, ALIZE; MEP: MENSA, MUSCA) aj od výlučne dospelých pacientov (BEN: ANDHI, SOLANA) [13 (str. 41 – 43)]. Pacienti mladší ako 18 rokov boli v štúdiách CALIMA a SIROCCO zastúpení minimálne [20, 21], v štúdií ALIZE boli sledovaní pacienti vo veku 12 – 21 rokov s mediánom veku 16 rokov [26] a v štúdiách MEP (MENSA, MUSCA) nebol počet pacientov vo veku do 18 rokov uvedený [23, 24]. Analýzy tento rozdiel bližšie neadresujú.
- V niektorých štúdiách BEN nebola v inklúzyčných kritériách zaradená podmienka minimálneho počtu eozinofilov (SIROCCO, CALIMA, ALIZE) [13 (str. 41)], v štúdií CALIMA a SIROCCO však boli analýzy podľa počtu eozinofilov (≥ 300 buniek/ μ l resp. < 300 buniek/ μ l) vopred definované [14, 15]. Štúdia ALIZE, ktorá nemá analýzy podľa počtu eozinofilov zadané [18], nebola do analýz podskupín zahrnutá [13 (str. 173, 183, 193)]. Do štúdií MEP mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali počet eozinofilov počas zaradenia do štúdie (≥ 150 buniek/ μ l resp. ≥ 300 buniek/ μ l rok pred skríningom [13 (str. 43)], podľa tohto kritéria bolo plánované vykonanie analýz podskupín pre primárny ukazovateľ [34 (str. 115), 35 (str. 44)]. Formálne testovanie hypotéz v podskupinových analýzach neprebehlo v štúdií MENSA [36 (str. 1 018)].
- Štúdie MENSA [37], MUSCA [38], CALIMA [14], SIROCCO [15], SOLANA [16] a ANDHI [17] sledovali pacientov s aspoň 2 exacerbáciami za posledných 12 mesiacov; štúdia ALIZE [18] sledovala pacientov s aspoň 1 exacerbáciou v predchádzajúcom roku. Dáta zo štúdie ALIZE vstupujú do NMA v ukazovateli kvality života avšak len pre primárnu analýzu ITT populácie. Výsledky porovnania v subpopulácii podľa navrhovaného IO tak nie sú touto skutočnosťou ovplyvnené.
- V štúdiách CALIMA [14], SOLANA [16], ANDHI [17], SIROCCO [19 (suppl. str. 9)], MENSA [37] a MUSCA [38] boli sledovaní pacienti s pre-BD FEV1 < 80 % (dospelí).
- V štúdiách MEP (MENSA, MUSCA) sa kvalita života sledovala pomocou dotazníka ACQ-5 [23, 24], v štúdiách BEN (CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ANDHI a ALIZE) bola kvalita života sledovaná pomocou ACQ-6 [14, 16, 21, 26]. ACQ-6 obsahuje okrem otázok ohľadom ťažkostí spojených s astmou aj denné užívanie záchranných terapií [39 (str. 116)]. Klinickí experti pre DR uviedli, že výsledky z rôznych verzií sú porovnateľné [13 (str. 51)].
- Trvanie sledovania pacientov bolo v rámci zahrnutých štúdií rôzne (12 – 56 týždňov). Z tohto dôvodu môžu byť výsledky NMA skreslené.
- Porovnanie BEN a MEP z hľadiska bezpečnosti v populácii podľa navrhovaného IO nie je dostupné.
- Sponzorom NMA je spoločnosť Astra Zeneca (DR).

Externá validita

NIHO považuje externú validitu NMA vo všeobecnosti za dostatočnú. Populácia a charakteristiky pacientov v NMA sú podobné pacientom v slovenskej praxi v kontexte navrhovaného IO, NMA obsahuje porovnanie s relevantným komparátorom.

- Do niektorých štúdií vstupujúcich do NMA (viď bod k internej validite) boli zaradení pacienti mladší ako 18 rokov. Riziko skreslenia vyplývajúce z rôzneho vekového profilu pacientov v štúdiách vstupujúcich do NMA nie je známe.
- Porovnanie bezpečnosti BEN a MEP v požadovanej populácii podľa IO nie sú dostupné. DR dodal výsledky štúdie MANDARA sledujúcej bezpečnosť BEN vs. MEP u pacientov s EGPA (viac v 4.3), pričom uvádza, že každý pacient s EGPA má astmu a výsledky sú tak prenositeľné [1]. Podľa rôznych štúdií však bola s EGPA asociovaná ťažká alebo nekontrolovaná astma prítomná u 37,5 [40] resp. 42,7 % [41] pacientov. Výsledky

bezpečnosti nie sú relevantné ani vzhľadom na dávkovanie BEN, ktorý sa podával dlhodobo každé 4 týždne [31, 42 (str. 55)] namiesto každých 8 týždňov, a to vzhľadom na vyššiu hladinu eozinofilov v krvi a tkanivách ako majú pacienti s ťažkou astmou [42 (str. 55)].

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 farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu, ktorú je vzhľadom na dĺžku cyklu (1 rok) vhodné aplikovať. Zapracovanie však nemá relevantný vplyv na výsledok, preto ponechávame pôvodné nastavenie DR. Ostatné aspekty týkajúce sa základných nastavení farmakoekonomického modelu (FEM) **akceptujeme**.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme zdroj dát pre mieru odpovede na liečbu v 52. týždni, klinickú štúdiu ZONDA, v ktorej nebolo stanovené inklúzne kritérium týkajúce sa počtu eozinofilov na μl periférnej krvi (iba ich zvýšený počet) [32]. Podľa návrhu IO DR sú však cieľovou populáciou pacienti s počtom eozinofilov/ μl ≥ 300 . V modeli použitá hodnota odpovede na liečbu v 52. týždni preto plne nezodpovedá cieľovej populácii. Hodnota miery odpovede má limitovaný dopad na výsledok (viac v časti 5.1.4) a nepredpokladáme významný vplyv na modelované inkrementálne náklady. Ostatné zdroje podľa DR **akceptujeme**, nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

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

Odpoď na liečbu v 52. týždni

Akceptujeme mieru odpovede na liečbu v 52. týždni. DR modeluje odpoveď na liečbu na úrovni 77,93 % v 52. týždeň liečby, tzn. na konci 0. cyklu. Hodnota však pochádza z 28. týždňa sledovania v štúdiu ZONDA [2]. Existuje preto riziko, že s narastajúcim časom bude na liečbu odpovedať čoraz menej pacientov a že účinok liečby je v modeli vzhľadom na kratší čas nadhodnotený. Analýza senzitivity s použitím arbitrárne zvolenej hodnoty miery odpovede na liečbu na úrovni 50 % nemala významný vplyv na modelované inkrementálne náklady. Keďže je odpoveď na liečbu nastavená rovnako pre BEN aj MEP a nepredpokladáme významný vplyv na výsledok, nastavenie DR **akceptujeme**. Zároveň nemáme k dispozícii relevantnejšie dáta.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Vzhľadom na typ použitej analýzy nie je relevantné.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Vzhľadom na typ použitej analýzy nie je relevantné.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe

Akceptujeme modelovanie zotrvania na liečbe podľa DR. Ročná miera ukončenia liečby (10,2 %) sa v modeli aplikuje až po 1. roku a nie je jasné ako je zohľadnená v podiele pacientov ukončujúcich liečbu po vyhodnotení odpovede na liečbu v 52. týždni. Analýza senzitivity s použitím arbitrárne zvolených hodnôt miery ukončenia na úrovni 5 a 15 % liečby nemala významný vplyv na modelované inkrementálne náklady, preto ponechávame nastavenie DR. Zároveň nemáme k dispozícii relevantnejšie dáta.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme v modeli použité náklady na MEP. Jednotkové náklady na MEP sme aktualizovali podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 06/2026 na 731,31 € [8]. Zmena zvyšuje inkrementálne náklady BEN voči MEP o 1 274,22 €.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme nezahrnutie nákladov na následnú liečbu. Predpokladáme, že v klinickej praxi bude BEN nahrádzať MEP a zahrnutie následnej liečby by nemalo významný vplyv na modelované inkrementálne náklady.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme nezahrnutie nákladov za odpad do FEM. Vzhľadom na spôsob dávkovania neočakávame významný dopad na výsledok zahrnutím odpadu.

Ostatné náklady

Akceptujeme nezahrnutie ďalších nákladov do FEM. Neidentifikovali sme ďalšie náklady, ktoré by boli relevantné pre porovnanie BEN voči MEP.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára DR sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR

	BEN	MEP
Celkové náklady	■ €	59 297 €
Inkrementálne náklady	■ €	

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje BEN voči MEP inkrementálne náklady vo výške ■ €.

Aby bol liek Fasentra nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 009,93 € a zľavu ■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■ €.

Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	BEN	MEP
Celkové náklady	€	58 023 €
Inkrementálne náklady	€	

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (E0010, E0012)

Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera ekonomickej 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 zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Celkovú 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 efektívnosti. **Vysoká miera neistoty**, ktorú odporúčame adresovať napríklad v MEA zmluve, je **spojená predovšetkým s výsledkami účinnosti a s predpokladom podobnej účinnosti**. Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie.

- **Predpoklad podobnej účinnosti BEN a MEP** je spojený s **vysokou mierou** neistoty a to z dôvodu protichodných výsledkov v účinnosti naprieč dodanými nepriamymi porovnaniami (viac v častiach 4.2 a 4.5). V prípade, že by v klinickej praxi dosiahol BEN nižšiu účinnosť voči MEP, záver celkového hodnotenia nákladovej efektívnosti by mal byť neodporučiť rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Fasentra o požadovanú indikáciu. Slovenská legislatíva neumožňuje vstup lieku s menším prínosom ako komparátor, ani v prípade, že by dosiahol nižšie celkové náklady pre systém. Z uvedeného dôvodu nie je možné túto neistotu plne znížiť požadovaním nižšej jednotkovej úhrady za liek Fasentra. Ako alternatívu pre zníženie klinickej neistoty ohľadom modelovania podobného účinku navrhujeme požadovať prehodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Fasentra v požadovanej populácii po určitom časovom období alebo dohodnúť vhodné výkonnostné podmienky v MEA zmluve.
- **Z nastavení farmakoeconomického modelu** v základnom scenári DR vyplýva **nízka neistota**. Do modelu vstupuje nízky počet parametrov, ktoré majú len limitovaný vplyv na výsledok.

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. Dopad na rozpočet podľa NIHO

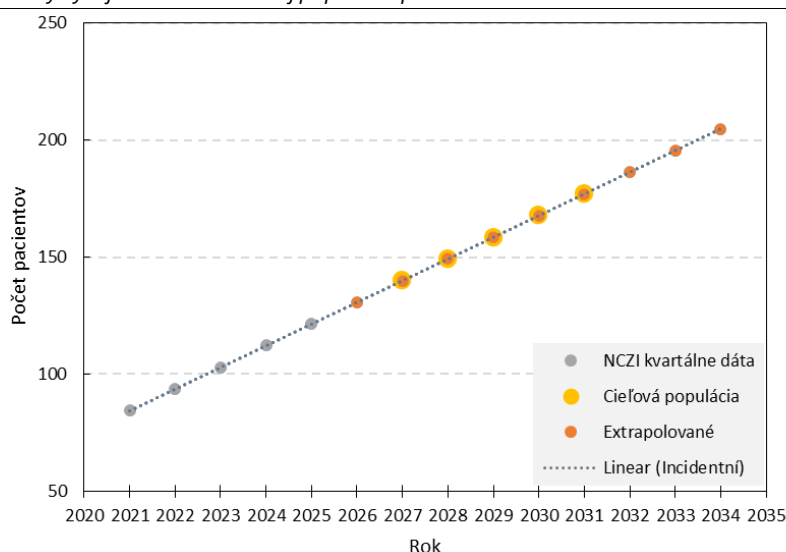
6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Výpočet cieľovej populácie

Neakceptujeme výpočet populácie podľa DR. DR odvodzuje predpokladaný počet pacientov z dospelaj slovenskej populácie, na ktorú aplikuje údaje o incidencii astmy, z toho podiel prípadov ťažkej astmy a ďalšie podmienky podľa navrhovaného IO (nekontrolovaná astma, FEV < 80 %, viac ako 2 exacerbácie a 300 eozinofilov/ μ l) podľa slovenských aj zahraničných zdrojov [1]. **Akceptujeme** nezahrnutie pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) v súlade s DR, pretože predpokladáme, že sú všetci liečení aktívnou liečbou MEP. DR na základe týchto odhadov predpokladá ■■■ pacientov vhodných na liečbu liekom Fasentra ročne. Postup DR považujeme za metodologicky vhodný, avšak odhady podielov pacientov pochádzajú z rôznych zdrojov a údaje NCZI o spotrebe MEP naznačujú, že odhad DR je ■■■■.

Pre odhad cieľovej populácie incidentných pacientov (pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)) v rokoch 2027 – 2031 sme využili lineárnu extrapoláciu kvartálnych dát NCZI o spotrebe MEP za roky 2022 – 2025. IO MEP je zhodné s navrhovaným IO pre BEN preto predpokladáme, že dáta vo veľkej miere odzrkadľujú celú cieľovú populáciu. Počet incidentných pacientov v jednotlivých rokoch sme vypočítali podľa zjednodušeného predpokladu ako rozdiel počtu pacientov liečených MEP v aktuálnom a predchádzajúcom roku so zohľadnením 10,2 % miery ukončenia liečby použitej vo FEM (napr. počet incidentných pacientov v roku 2027 = počet pacientov liečených v roku 2027 – počet pacientov liečených v roku 2026 x (1 – miera ukončenia liečby)). Výsledný graf lineárnej extrapolácie PBVL a tabuľka s predpokladaným počtom pacientov v jednotlivých rokoch sú uvedené nižšie (Obrázok 11, Tabuľka 9). Predpoklad lineárneho nárastu v dlhodobom časovom horizonte je spojený s neistotou.

Obrázok 11: Predpokladaný vývoj incidencie cieľovej populácie pacientov na základe NCZI dát



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

Tabuľka 9: Odhad počtu pacientov podľa NIHO

Populácia*	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL	0	0	0	0	0
PBVL	140	149	158	168	177
Spolu	140	149	158	168	177

PBVL – pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (incidentní); PSQL – pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (prevalentní)

*bez zahrnutia penetrácie

Zdroj: NIHO

Odhad penetrácie

Akceptujeme odhad penetrácie podľa DR. Odhadovaná miera penetrácie pre BEN na úrovni [REDACTED]. Zníženie nábehovú penetráciu počas prvých 2 rokov od zmeny IO BEN nepredpokladáme vzhľadom na jeho súčasnú dostupnosť – BEN je kategorizovaný v indikácii liečby astmy a predpokladáme, že lekári a pacienti s ním už majú skúsenosti.

Miera ukončenia liečby

Akceptujeme mieru ukončenia liečby podľa DR. V ročnej miere ukončenia liečby nie sú zahrnuté úmrtia, avšak neočakávame vysoký dopad ich zahrnutia vzhľadom na nízku úmrtnosť spojenú s týmto ochorením. DR modeluje úmrtnosť podľa všeobecnej populácie, rovnako v klinických štúdiách nebola mortalita relevantným a teda sledovaným ukazovateľom. V prípade významnejšej miery úmrtnosti by sme preferovali použiť mieru ukončenia liečby, ktorá by zahŕňala aj mortalitu.

Ostatné nastavenia

Akceptujeme ostatné nastavenia v modeli dopadu na rozpočet. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liečbu liekom Fasenra (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [REDACTED] € a čistý dopad liečby liekom Fasenra vo výške [REDACTED] €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*,**	2028**	2029**	2030	2031
Počet začínajúcich pacientov	70	75	79	84	88
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	69	127	184	239
Počet pacientov liečených v danom roku spolu	70	129	186	242	296
Náklady na liek Fasenra = hrubý dopad pri požadovanej úhrade ([REDACTED] €)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na liek Fasenra = hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade ([REDACTED] €)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na nahrádzanú liečbu MEP	361 446 €	972 853 €	1 526 869 €	2 063 251 €	2 583 799 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*predpokladaný dátum zmeny IO: 01.01.2027; **výsledky rovné dopadu na rozpočet rozpočítané na obdobia za 1. – 12. mesiac, 13. – 24. mesiac a 25. – 36. mesiac

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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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

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

Prínos BEN v porovnaní s MEP považujeme za podobný, no s významnou neistotou.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

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

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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.). Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Po náležitom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie a poučení o prejavoch a symptómoch hypersenzitívnych reakcií môžu pacienti bez anafylaxie v anamnéze alebo ich ošetrovatelia podávať BEN, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, s následným lekársym sledovaním podľa potreby. Svojpomocné podanie sa má zväžovať len u pacientov, ktorí už boli liečení BEN [6]. Liek je dostupný vo forme injekčnej striekačky aj pera. Vzhľadom na jednoduchšie podávanie lieku pomocou pera predpokladáme jeho vyššiu spotrebu.

Liek Fasentra sa podáva subkutánne každé 4 týždne prvé 3 dávky a potom následne každých 8 týždňov [6]. Podávanie je v porovnaní so súčasne dostupnou liečbou MEP podávaného raz za 4 týždne výhodou. Dávkovacia schéma BEN s dlhším intervalom medzi dávkami môže zvýšiť riziko zníženej adherencie na liečbe z dôvodu možného vynechania dávky alebo oneskoreného podania liečby.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu Fasentrou majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe stavov, pre ktoré je indikovaný benralizumab [6]. Podľa návrhu IO majú liečbu indikovať a viesť lekári z odboru alergológia alebo pneumológia a ftizeológia [1].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do NIHO hodnotenia lieku Fasentra sa nezapojila žiadna pacientska organizácia. Predpokladáme, že pacienti očakávajú zvýšenú kvalitu života vzhľadom na útlm symptómov a exacerbácií charakterizujúcich toto ochorenie.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Časť pacientov môže mať problém dochádzať na podanie hradenej liečby aj BEN, ktorá sa najprv podáva v zdravotníckom zariadení [6, 10].

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

Možnosť domáceho podávania subkutánnej liekovej formy môže pozitívne vplyvať na prácu a každodenný život pacienta.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia lieku Fasentra sme neidentifikovali špecifické informácie týkajúcej sa komunikácie medzi doktorom a pacientom. Predpokladáme však, že na tejto úrovni bude prebiehať štandardné vysvetlenie prínosov, a rizík liečiva ako aj mílnikov a cieľov liečby zo strany doktora. Napriek tomu, že je liek zaradený v ZKL, na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv v súčasnosti nie je dostupná Karta pacienta, ktorá by pacientom poskytovala všetky relevantné informácie [43].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití benralizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Monoklonálne protilátky ako je benralizumab však podliehajú transportu cez placentu v lineárnej miere s postupom gravidity. Podanie BEN gravidným ženám sa má zvážiť iba ak je očakávaný prínos pre matku vyšší ako akékoľvek možné riziko pre plod. Nie je známe, či sa BEN alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka alebo mlieka zvierat. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí [6].

7.4. Právne aspekty

Vzhľadom na už aktuálnu dostupnosť lieku Fasentra pre pacientov s astmou existuje riziko prekryvu existujúceho a hodnoteného indikačného obmedzenia, čo môže lekárom sťažiť predpis liekov s ohľadom na potenciálne 2 rôzne úhrady a skomplikovať úhradu lieku zdravotnými poisťovňami.

8. Zdroje

- [1] DR Farmako-ekonomický rozbor lieku Faserna a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38257– typ ZM – Faserna (benralizumab); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38257>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Palencar M., Stanak M.; Liečivo Faserna (benralizumab) na liečbu ťažkej prieduškovkej astmy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 8; 2022; Bratislava: NIHO.
- [3] Doporučený postup diagnostiky a liečby ťažkého astmatu. Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D. a MUDr. Irena Krčmová, CSc. ISBN 978-80-87969-64-9. 1. vydání, 2022/2023. Nakladateľství GEUM, s.r.o.
- [4] Astma; GINA; Asthma management and prevention for adults, adolescents and children 6 – 11 years. A Summary Guide for Asthma Management and Prevention 2025; dostupné 02/2026 z odkazu: <https://ginasthma.org/2025-gina-summary-guide/>
- [5] Ťažká astma; GINA; Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescents and adult patients. V6.0 2025; dostupné 02/2026 z odkazu: <https://ginasthma.org/2025-gina-severe-asthma-guide/>
- [6] EMA; SPC Faserna; dostupné 02/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/faserna-epar-product-information_sk.pdf
- [7] EMA; Faserna: Authorisation details; dostupné 02/2026 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/faserna#authorisation-details>
- [8] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2026 – 30.6.2026; dostupné 06/2026 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202606>
- [9] Centrálny register zmlúv (CRZ); Zmluva o podmienkach úhrady lieku (MEA) č. 66/2023 (ID 7789749); online registr zmlúv; dostupné 02/2026 z odkazu: <https://www.crz.gov.sk/zmluva/7789749/?csrt=16258222837681978107&undefined=undefined>
- [10] EMA; SPC Nucala; dostupné 03/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/nucala-epar-product-information_sk.pdf
- [11] NCZI; Spotreba humánnych liekov na základe údajov z účtu poistenca 2023, Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; dostupné 03/2026 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [12] Teřl M., Sedlák V., Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a liečby ťažkého astmatu. 1. vydání, 2022/2023. Nakladateľství GEUM. ISBN 978-80-87969-64-9
- [13] NMA Report; NETWORK META-ANALYSES COMPARING TEZEPELUMAB WITH BIOLOGICS IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA; EVERSANA; AstraZeneca Global and Amgen; 12 January 2022
- [14] štúdia CALIMA (NCT01914757); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01914757>
- [15] štúdia SIROCCO (NCT01928771); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01928771>
- [16] štúdia SOLANA (NCT02869438); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02869438>
- [17] štúdia ANDHI (NCT03170271); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03170271>
- [18] štúdia ALIZE (NCT02814643); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02814643>
- [19] štúdia SIROCCO; Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
- [20] štúdia CALIMA; FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. doi:10.1016/S0140-6736(16)31322-8
- [21] štúdia SIROCCO; Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
- [22] štúdia ANDHI; Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):260-274. doi:10.1016/S2213-2600(20)30414-8
- [23] štúdia MUSCA; Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390-400. doi:10.1016/S2213-2600(17)30125-X

- [24] štúdia MENSA; Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207. doi:10.1056/NEJMoa1403290
- [25] štúdia SOLANA; Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, et al. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). *J Asthma Allergy.* 2020;13:115-126. Published 2020 Feb 17. doi:10.2147/JAA.S240044
- [26] štúdia ALIZE; Zeitlin PL, Leong M, Cole J, et al. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy.* 2018;11:181-192. Published 2018 Nov 20. doi:10.2147/JAA.S172338
- [27] Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156):190137. Published 2020 Jun 3. doi:10.1183/16000617.0137-2019.
- [28] Kavanagh JE, Hearn AP, Jackson DJ. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. *Breathe (Sheff).* 2021;17(4):210144. doi:10.1183/20734735.0144-2021
- [29] Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553-558. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.008.
- [30] de Lima FF, Dos Santos JMB, Agondi RC, et al. Minimal clinically important difference in physical activity in people with asthma. *ERJ Open Res.* 2025;11(5):01285-2024. Published 2025 Sep 8. doi:10.1183/23120541.01285-2024.
- [31] štúdia MANDARA (NCT04157348); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157348>
- [32] štúdia ZONDA (NCT02075255); dostupné 02/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02075255>
- [33] štúdia SIRIUS (NCT01691508); dostupné 03/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691508>
- [34] štúdia MENSA (NCT01691521); protokol; dostupné 03/2026 z odkazu: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1403290/suppl_file/nejmoa1403290_protocol.pdf
- [35] štúdia MUSCA (NCT02281318); clinical study report; dostupné 03/2026 z odkazu: <https://www.gsk-studyregister.com/trials/200862>
- [36] štúdia MENSA (NCT01691521); clinical trial report; dostupné 03/2026 z odkazu: <https://www.gsk-studyregister.com/trials/115575>
- [37] štúdia MENSA (NCT01691521); dostupné 03/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01691521>
- [38] štúdia MUSCA (NCT02281318); dostupné 03/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02281318>
- [39] CADTH Reimbursement Review Tezepelumab (Tezspire), February 2023; dostupné 03/2026 z odkazu: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0731-Tezspire.pdf>
- [40] Dolin P, Lucas S, Gamble A, Turner M, Rowell J. Systematic literature review and meta-analysis of the epidemiology and clinical burden of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol.* 2025;35(4):697-706. doi:10.1093/mr/roaf014
- [41] Berti A, Cornec D, Casal Moura M, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest.* 2020;157(5):1086-1099. doi:10.1016/j.chest.2019.11.045
- [42] štúdia MANDARA; protokol štúdie; dostupné 03/2026 z odkazu: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/48/NCT04157348/Prot_012.pdf
- [43] ŠÚKL; edukačné materiály; dostupné 03/2026 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795

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 benralizumab komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 08.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 08.05.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Zdôvodnenie vhodnosti použitej metódy analýzy dát (NMA) BEN a relevantného komparátora MEP s následným použitím analýzy minimalizácie nákladov a doplnenie ďalších skutočností, ktoré by podporovali predpoklad DR o podobnosti BEN a MEP z hľadiska účinnosti, bezpečnosti a kvality života.	DR dodal ďalšie verejné aj neverejné nepriame porovnania BEN voči MEP.	Odpoveď akceptujeme . Na základe nepriamych porovnaní dodaných DR akceptujeme podobnosť BEN a MEP. Napriek tomu je s týmto predpokladom naďalej spojená významná neistota.