Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Hodnotenie L225

Liečivo tezepelumab (Tezspire) ako prídavná udržiavacia liečba pacientov od 12 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou nedostatočne kontrolovanou štandardnou liečbou

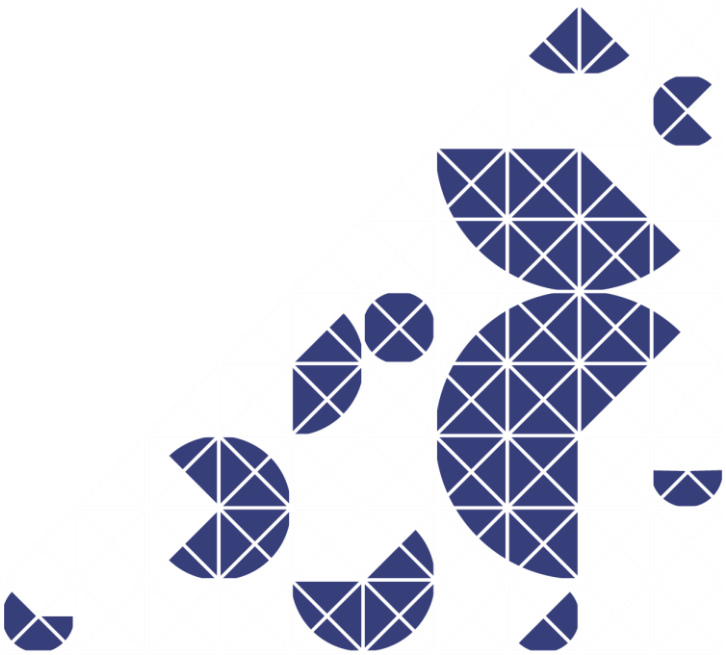
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
38058, 38059

ATC skupina:
R03DX11

ŠÚKL kód:
3365E, 2184E



Publikované dňa:
11. 11. 2026

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

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Tezspire v indikácii liečba pacientov vo veku od 12 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), ktorí majú najmenej 150 eozinofilov/µl periférnej krvi alebo frakčnú koncentráciu oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu (FeNO, z angl. Fractional exhaled Nitric Oxide) rovné alebo nad 25 ppb v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, a zároveň majú zdokumentovaný výskyt 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, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [redacted] € za balenie, čo zodpovedá [redacted] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 995 € a zľave [redacted] % oproti požadovanej výške úhrady vo výške [redacted] €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Ťažká nekontrolovaná astma predstavuje chronické, potenciálne život ohrozujúce ochorenie charakterizované pretrvávajúcimi symptómami (dušnosť, sipot, kašeľ, tlak na hrudníku) a opakovanými exacerbáciami, ktoré môžu vyžadovať hospitalizáciu alebo liečbu systémovými kortikosteroidmi. Pacienti s ťažkou astmou majú zvýšené riziko morbidity, pričom nedostatočne kontrolované ochorenie vedie k významnému zníženiu kvality života a funkčného stavu.
- Z pohľadu klinickej praxe na Slovensku existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe, a to z klinických (fenotyp/biomarkery), organizačných (diagnostika, dostupnosť centier), úhradových alebo sociálnych dôvodov. Odborníci identifikovali nenaplnenú medicínsku potrebu u významnej skupiny pacientov (pacienti s nižšou eozinofíliou (< 300 eozinofilov/µl) a zvýšeným FeNO (> 25 ppb)), pre ktorých v súčasnosti nie je dostupná biologická liečba.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **TEZE =** tezepelumab
    Liek Tezspire nemá v EMA (z angl. European Medicines Agency) v predmetnej indikácii status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan designation) a nie je považovaný za liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)

- Komparátormi sú režimy:
  - **SoC** = štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
  - **MEPO** = mepolizumab

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **TEZE preukázal prínos v liečbe pacientov s ťažkou nekontrolovanou astmou v porovnaní s SoC na základe výsledkov klinických štúdií NAVIGATOR a SOURCE.** V štúdiách bolo porovnávané pridanie TEZE oproti pridaniu placeba (PLA) k SoC, pričom pre hodnotenie populácie relevantnej pre navrhované indikačné obmedzenie (IO) TEZE boli použité najmä výsledky podskupinových analýz pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl a FeNO ≥ 25 ppb. **TEZE [redacted] prínos voči MEPO na základe výsledkov sieťovej metaanalýzy Eversana 2022 (NMA,** z angl. Network Meta-Analysis). **Účinnosť TEZE a MEPO považujeme za podobnú.** Pre toto porovnanie boli za relevantné považované výsledky podskupiny pacientov s ≥ 300 eozinofilmi/µl v krvi, ktoré najlepšie zodpovedajú populácii definovanej IO MEPO.
- **Celkové prežívanie** (**OS**, z angl. Overall Survival): V štúdiách NAVIGATOR, SOURCE a v NMA Eversana 2022 nebolo hodnotené.

- **Ročná miera exacerbácií** (**AAER**, z angl. Annualised Asthma Exacerbation Rate): Prínos TEZE voči SoC v AAER považujeme za preukázaný na základe štúdie NAVIGATOR, v ktorej AAER predstavovala primárny koncový ukazovateľ. Pomer mier výskytu udalosti (**RR**, z angl. Rate Ratio) AAER bol medzi ramenami TEZE a PLA v celkovej populácii (ITT, z angl. Intention To Treat) **0,44** (95 % Interval spoľahlivosti (CI, z angl. Confidence Interval: 0,37 – 0,53; p < 0,001). V podskupine pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl bol medzi ramenami **RR = 0,39** (95 % CI: 0,32 – 0,49). V podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb, bol medzi ramenami **RR =** [redacted]. V NMA Eversana 2022 TEZE [redacted] voči MEPO v AAER v ITT populácii, kde bol RR = [redacted]. Výsledky sú konzistentné s podskupinovou analýzou pre MEPO s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi s RR = [redacted].
- **AAER vedúcich k hospitalizácii**: V štúdii NAVIGATOR bol v ITT populácii preukázaný prínos TEZE pre AAER vedúcich k hospitalizácii oproti SoC. Výskyt AAER vedúcich k hospitalizácii bol nižší v ramene TEZE (0,03; 95 % CI: 0,01 – 0,06) v porovnaní s ramenom PLA (SoC) (0,19; 95 % CI: 0,12 – 0,30) s **RR = 0,15** (95 % CI: 0,07 – 0,33). V NMA Eversana 2022 TEZE [redacted] v porovnaní s MEPO s RR = [redacted] v ITT populácii. Podskupinové analýzy pre ≥ 150 eozinofilov/µl a pre ≥ 300 eozinofilov/µl neboli v štúdii NAVIGATOR a v NMA hodnotené. V rámci zlúčených údajov štúdií PATHWAY a NAVIGATOR v podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb bol výskyt AAER vedúcich k hospitalizácii [redacted] v ramene TEZE vs. [redacted] v ramene PLA; **RR =** [redacted].
- **Zmena oproti východiskovému stavu v dávke orálnych kortikosteroidov (OCS,** z angl. Oral Corticosteroids): Prínos TEZE voči SoC v znížení dávky OCS považujeme za preukázaný na základe štúdie SOURCE. V štúdii SOURCE nebolo v ITT populácii preukázané štatisticky významné zníženie dávky OCS v ramene TEZE v porovnaní s PLA (SoC). V ITT populácii bol kumulatívny pomer šancí (OR, z angl. Odds Ratio) 1,28 (95 % CI: 0,69 – 2,35; p = 0,43). V podskupinovej analýze u pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl však bol pozorovaný štatisticky významný prínos v prospech TEZE (OR = 2,58; 95 % CI: 1,16 – 5,75). V podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb [redacted] štatisticky významný prínos v prospech TEZE (OR = [redacted]). V NMA Eversana TEZE [redacted] v porovnaní s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi s RR = [redacted] pri ≥ 50 % zmene pre TEZE, s RR = [redacted] pri ≥ 75 % zmene a s RR = [redacted] pri ≥ 90 % zmene dávky OCS. Výsledky v ITT populácii sú RR = [redacted] pri ≥ 50 % aj 90% zmene, RR = [redacted] pri ≥ 75 % zmene dávky OCS.
- **Kvalita života**: V štúdii NAVIGATOR bol pozorovaný štatisticky významný, no nie klinicky významný rozdiel pri porovnaní ramena TEZE oproti PLA (SoC) v skóre dotazníku na hodnotenie kontroly astmy (ACQ-6, z angl. Asthma Control Questionnaire) verzie-6 (rozdiel **-0,33** bodu v prospech TEZE; 95 % CI: -0,46 až -0,20; p < 0,001) a rovnako dotazníku o celkovej kvalite života s astmou pre pacientov nad 12 rokov (AQLQ(S)+12, z angl. Asthma Quality of Life Questionnaire – Standardized), kde bol pozorovaný rozdiel medzi ramenami **0,34** bodu v prospech TEZE (95 % CI: 0,20 – 0,47; p < 0,001), avšak rozdiely nedosiahli minimálnu klinicky významnú zmenu (MCID, z angl. Minimal Clinically Important Difference) 0,5 bodu. V podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb [redacted] pri porovnaní ramena TEZE oproti PLA (SoC) v skóre dotazníku ACQ-6 ([redacted]). V štúdii SOURCE bol pozorovaný štatisticky významný, no nie klinicky významný rozdiel v prospech TEZE v zmene skóre ACQ-6 (rozdiel -0,37 bodu; 95 % CI: -0,71 až -0,02) a AQLQ(S)+12 (rozdiel 0,36 bodu; 95 % CI: 0,01 až 0,70). Veľkosť rozdielu však ani pri jednom ukazovateli nedosiahla hranicu MCID 0,5 bodu. V kvalite života [redacted] v NMA Eversana 2022 [redacted] medzi TEZE a MEPO podľa výsledkov ACQ-6 dotazníka.
- **Bezpečnosť:** Dlhodobá bezpečnosť TEZE voči SoC bola hodnotená v predĺženej štúdii DESTINATION, ktorá nadväzovala na štúdie NAVIGATOR a SOURCE. V štúdii DESTINATION bol bezpečnostný profil TEZE priaznivý, incidencia akýchkoľvek nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse Events) bola nižšia v ramene TEZE oproti PLA, pričom rozdiel v incidencii na 100 pacientorokov bol štatisticky významný v populácii pacientov zo štúdie NAVIGATOR (rozdiel -13,04; 95 % CI: -17,83 až -8,18) aj SOURCE (rozdiel -22,82; 95 % CI: -34,77 až -10,01). Incidencia závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. Serious Adverse Events) bola taktiež nižšia v ramene TEZE, pričom štatisticky významný rozdiel v incidencii na 100 pacientorokov bol pozorovaný v populácii pacientov zo štúdie NAVIGATOR (rozdiel -4,59; 95 % CI: -7,69 až -1,65), zatiaľ čo v populácii pacientov zo štúdie SOURCE bol rozdiel numericky v prospech TEZE, ale nebol štatisticky významný (rozdiel -4,85; 95 % CI: -14,88 až 4,53). Komparatívnu bezpečnosť TEZE v porovnaní s MEPO hodnotila NMA Ando et. al 2022, pričom v ITT populácii nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel vo výskyte akýchkoľvek AE medzi pacientmi liečenými TEZE a pacientmi

liečenými MEPO, s OR = 1,009 (95% CrI: 0,660 – 1,549). Výsledky pre relevantnú podskupinu pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi neboli dostupné.

- **Limitáciou validity** štúdií NAVIGATOR a SOURCE sú najmä rozdiely medzi populáciami zahrnutými do štúdií a populáciou definovanou slovenským IO, vrátane absencie požiadavky na eozinofilnú astmu pri zaradení do štúdií. Napriek využitiu podskupinových analýz, hodnotené populácie nemusia plne zodpovedať cieľovej populácii v slovenskej klinickej praxi vzhľadom na rozdielne inklúzne kritériá týkajúce sa počtu a charakteru exacerbácií pred zaradením do štúdií. Taktiež predložené súhrnné výsledky štúdií PATHWAY (IIb) a NAVIGATOR (III) pre ukazovateľ AAER vedúcich k hospitalizácii predstavujú zdroj neistoty porovnania voči SoC vzhľadom na rozdielnu fázu v rámci klinického skúšania a rozdielne inklúzne kritériá. Ďalším zdrojom neistoty je nesplnenie primárneho koncového ukazovateľa (redukcie dávky OCS) v štúdii SOURCE v ITT populácii a relatívne malá veľkosť súboru pacientov v štúdii SOURCE, čo limituje štatistickú silu a validitu výsledkov štúdie.
- **Neistotu výsledkov NMA Eversana 2022** zvyšuje klinická heterogenita medzi zahrnutými klinickými štúdiami, najmä rozdiely v čase hodnotenia sledovaných ukazovateľov. Najvýznamnejšou limitáciou z pohľadu prenositeľnosti výsledkov je obmedzená zhoda analyzovaných populácií s populáciou definovanou slovenským IO. Ďalším zdrojom neistoty je, že v ukazovateli AAER vedúcich k hospitalizácii boli dostupné výsledky len pre ITT populáciu.

<u>Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie</u>

- **TEZE pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo TEZE:
  - voči SoC ICUR vo výške 44,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 73,1-tisíc €/QALY.
  - voči MEPO inkrementálne náklady vo výške [redacted] €.
- V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEZE:
  - voči SoC ICUR vo výške 47,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 73,1- tisíc €/QALY. Tezspire dosahuje klinický prínos voči SoC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted],
  - voči MEPO inkrementálne náklady vo výške 1,2-tisíc €.
- **Aby bol Tezspire nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade** vo verejnej lekárni vo výške 995 € a zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade vo výške [redacted] €.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie dlhodobých prínosov na základe krátkodobých klinických údajov, definícia jednotlivých modelovaných stavov a prechodových pravdepodobností medzi nimi, definícia respondéra na biologickú liečbu a modelovanie následnej liečby .
- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR TEZE voči SoC v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení a vplyv na inkrementálne náklady TEZE voči MEPO v prípade vypnutia tejto NIHO zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

  CUA model (TEZE voči SoC):

  Úpravy so zverejneným vplyvom:
  - Zapracovanie poklesu kvality života s vekom (-3,2-tisíc €/QALY)
  - Odstránenie mortality asociovanej s astmou v stavom CA a NCA (-0,2-tisíc €/QALY)
  - Oprava chybného vzorca pri ohraničení hodnôt mortality, aby nevznikali neprípustné záporné čísla (zmena nemá vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti)

CMA model (TEZE voči MEPO):

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zapracovanie úhrady za MEPO podľa aktuálneho ZKL (-1,2-tisíc €).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Tezspire (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] € a čistý dopad liečby liekom Tezspire vo výške [redacted] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z použitých predpokladov pri výpočte cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

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 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 7
Časový priebeh hodnotenia 10
Informácie o dokumente 11
1. Predmet hodnotenia 12
1.1. Výskumné otázky 12
1.2. Inklúzne kritériá 12
2. Metóda 15
2.1. Výskumné podotázky 15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia 15
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie 16
2.4. Metodické limitácie 16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi 18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) 18
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) 20
3.3. Opis intervencie (B0001) 24
3.4. Registrácia technológie (A0020) 25
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) 25
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) 26
3.7. Relevantné komparátory (B0001) 27
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory 28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti 29
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti 29
4.2. Výsledky účinnosti 41
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti 49
4.4. Výsledky bezpečnosti 53
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu 54
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti 62
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) 62
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) 68
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012) 72
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet 74
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO 74

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 79
7.1. Etická analýza 79
7.2. Organizačné aspekty 80
7.3. Sociálno-pacientske aspekty 81
7.4. Právne aspekty 81
8. Zdroje 82
9. Apendix 86
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov 86
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov 92
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov 101
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov 101
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie 102

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia 12
Tabuľka 2: Odhadované zastúpenie liečby u pacientov spĺňajúcich kritéria cieľovej populácie v súčasnej liečebnej praxi na Slovensku podľa prieskumu DR 27
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií 29
Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz 29
Tabuľka 5: Analýza podskupín v NMA Eversana 2022 32
Tabuľka 6: Základná charakteristika RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre TEZE 33
Tabuľka 7: Základná charakteristika RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre MEPO 34
Tabuľka 8: Inklúzne a exklúzne kritériá pre RCTs vstupujúce do NMA Eversana 2022, podľa hodnotených ukazovateľov 37
Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií pre porovnanie bezpečnosti 49
Tabuľka 10: Prehľad použitých nepriamych porovnaní pre porovnanie bezpečnosti 50
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR (CUA analýza) 69
Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR (CMA analýza) 69
Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu (CUA analýza) 71
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu (CMA analýza) 71
Tabuľka 15: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty 72
Tabuľka 16: NIHO výpočet prevalentných a incidentných pacientov s astmou 74
Tabuľka 17: NIHO výpočet podielu ťažkej astmy 75
Tabuľka 18: NIHO výpočet PSVL a PBVL pacientov: populácia A 75
Tabuľka 19: NIHO výpočet PSVL a PBVL pacientov: populácia B 76
Tabuľka 20: NIHO odhad penetrácie trhu a počtu pacientov začínajúcich liečbu TEZE v 1. a 2. línii 77
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky 78
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia 78

Obrázky

Obrázok 1: Manažment liečby astmy podľa GINA, cesta (z angl. track)1 a cesta 2 pri štandardnej staroslivosti 21
Obrázok 2: Výber biologickej liečby v manažmente liečby závažnej T2-high astmy (fáza 8) 23
Obrázok 3: Mechanizmus účinku TEZE 25
Obrázok 4: PRISMA diagram výberu RCTs pre klinické dôkazy v NMA Eversana 2022 31
Obrázok 5: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ ročnej miery exacerbácií astmy (A, B) a ročnej miery exacerbácií astmy vedúcej k hospitalizácii (C) 32
Obrázok 6: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ kvality života podľa dotazníka kontroly astmy ACQ-6 (A, B, C) 33
Obrázok 7: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ zmeny oproti východiskovému stavu v OCS (A, B) 33
Obrázok 8: Základné demografické a klinické charakteristiky pacientov na liečbe v štúdii NAVIGATOR 38
Obrázok 9: Základné demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdii SOURCE 39

Obrázok 10: Charakteristika populácií jednotlivých RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre TEZE 40
Obrázok 11: Charakteristika populácií jednotlivých RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre MEPO 40
Obrázok 12: AAER počas 52 týždňov podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi v štúdii NAVIGATOR 41
Obrázok 13: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER v ITT populácii 42
Obrázok 14: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi 43
Obrázok 15: AAER vedúcich k hospitalizácii počas 52 týždňov v štúdii NAVIGATOR v ITT populácii 43
Obrázok 16: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER vedúcich k hospitalizácii v ITT 44
Obrázok 17: Kategorizované percentuálne zníženie dennej dávky OCS v 48. týždni v štúdii SOURCEv ITT populácii 44
Obrázok 18: Kategorizované zníženie dávky OCS ako kumulatívne pomery šancí (OR) podľa východiskového počtu eozinofilov v štúdii SOURCE 45
Obrázok 19: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥ 50 %, ≥ 75 % alebo ≥ 90 % v ITT populácii 45
Obrázok 20: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥50 %, ≥75 % alebo ≥90 % v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi 46
Obrázok 21: Celková zmena skóre ACQ-6 dotazníka v čase od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR 46
Obrázok 22: Zmena skóre ACQ-6 od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR, (časový priebeh) 47
Obrázok 23: Zmena skóre ACQ-6 od východiskovej hodnoty do 48. týždňa v štúdii SOURCE, (časový priebeh) 47
Obrázok 24: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre ACQ-6 pre ITT populáciu 48
Obrázok 25: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre ACQ-6 v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi 48
Obrázok 26: Zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 dotazníka v čase od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR 49
Obrázok 27: Dizajn štúdie DESTINATION pre účastníkov z pôvodných štúdií NAVIGATOR a SOURCE 50
Obrázok 28: Sieťový diagram NMA Ando et al. 2022 52
Obrázok 29: Výskyt akýchkoľvek AEs počas liečby a najčastejšie AE v štúdi DESTINATION 53
Obrázok 30: Rozdiely incidencie akýchkoľvek AEs medzi TEZE a PLA v štúdii DESTINATION 53
Obrázok 31: Komparatívna analýza bezpečnosti v NMA Ando et al. 2022, výskyt akýchkoľvek AE v ITT populácii .. 54
Obrázok 32: Štruktúra FEM (Markov kohortový model), prechody medzi zdravotnými stavmi 63
Obrázok 33: Schéma cesty pacienta vo FEM 63

Použité skratky

AE	nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
A&E	návšteva urgentného príjmu (z angl. Accident and Emergency)
AAER	ročná miera exacerbácií astmy (z angl. Annualised Asthma Exacerbation Rate)
ACQ	dotazník na hodnotenie kontroly astmy (z angl. Asthma Control Questionnaire)
AESI	nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (z angl. AE of special interest)
ALG	alergológ
AQLQ(S)	štandardizovaný dotazník o celkovej kvalite života s astmou (z angl. Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized)
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	inovatívna liečba (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BENRA	benralizumab
BIM	model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model)
BSC	najlepšia starostlivosť (z angl. Best of Care)
CA	kontrolovaná astma (z angl. Controlled Asthma)
CE	kontrolovaná exacerbácia (z angl. Controlled Exacerbation)
CI	konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis)

CrI	interval kredibility (z angl. Credible Interval)
CRSwNP	chronická rinosinusitída s nosovými polypmi (z angl. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps)
CUA	analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost Utility Analysis)
DALY	celková strata rokov života v dôsledku choroby (z angl. Disability Adjusted Life Years)
DIC	informačné kritérium odchýlky (z angl. Deviance Information Criterion)
DR	držiteľ registrácie
DRG	systém skupín súvisiacich diagnóz (z angl. Diagnosis Related Groups)
DUPI	dupilumab
EAG	externá hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. Evidence Assessment Group)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EQ-5D-5L	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede (z angl. The EuroQol five-dimensions, five levels)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FE	model s fixným efektom (z angl. Fixed Effect)
FEM	Farmakoekonomický model
FeNO	frakčný oxid dusnatý vo vydychovanom vzduchu (z angl. Fractional exhaled Nitric Oxide)
FER	farmakoekonomický rozbor
FEV1	nútený expiračný objem za sekundu (z angl. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FVC	vitálna kapacita pľúc (z angl. Forced Vital Capacity)
GETE	globálne hodnotenie účinnosti liečby lekárom (z angl. Global Evaluation of Treatment Effectiveness)
GINA	Globálna spoločnosť pre astmu (z angl. The Global Initiative for Asthma)
HDP	hrubý domáci produkt
HRCT	vysokorozlišovacia počítačová tomografia (z angl. High-Resolution Computed Tomography)
HRQoL	kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
ICS	inhalačné kortikosteroidy (z angl. Inhaled Corticosteroids)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
Ig	imunoglobulín
IL	interleukín
IO	indikačné obmedzenie
ITT	populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
IU	medzinárodná jednotka (z angl. International Unit)
KEE	hlavný externý expert (z angl. Key External Expert)
KPP	koeficient prípadového paušálu
LABA	dlhodobo pôsobiaci beta$_2$-agonista (z angl. Long-Acting Beta$_2$-Agonist)
LAMA	dlhodobo pôsobiaci antagonista muskarínových receptorov (z angl. Long-Acting Muscarinic Antagonist)
LTRA	antagonista leukotriénových receptorov
MCID	minimálna klinicky významná zmena (z angl. Minimal Clinically Important Difference)
MD	priemerný rozdiel (z angl. Mean Difference)
MEA	dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MEPO	mepolizumab
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCA	nekontrolovaná astma (z angl. Non-Controlled Asthma)
NCE	nekontrolovaná exacerbácia (z angl. Non-Controlled Exacerbation)
NCT	identifikačné číslo národnej klinickej štúdie v databáze ClinicalTrials (z angl. National Clinical Trial)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta-Analysis)
OAT	optimalizovaná liečba astmy (z angl. Optimalized Asthma Treatment)
OCS	orálne/systémové kortikosteroidy (z angl. Oral Corticosteroids)
OMA	omalizumab
OR	pomer šancí (z angl. Odds Ratio)

OS	celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PEF	maximálny výdychový prietok (z angl. Peak Expiratory Flow)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	placebo
ppb	časti na miliardu (z angl. parts per billion)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
Q2W	každé 2 týždne
Q4W	každé 4 týždne
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RE	model s random efektom (z angl. Random Effect)
RES	reslizumab
RR	pomer mier výskytu udalosti (z angl. Rate ratio)
SABA	krátkodobo pôsobiaci beta$_2$-agonista (z angl. Short-Acting Beta$_2$-Agonist)
SAE	závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious adverse event)
SD	štandardná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SGRQ	respiračný dotazník St. George's (z angl. St. George's Respiratory Questionnaire)
SLIT	sublingválna alergénová imunoterapia (z angl. Sublingual Immunotherapy)
SMD	štandardizovaný priemerný rozdiel (z angl. Standardized Mean Difference)
SoC	štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEZE	tezepelumab
TOT	čas na liečbe (z angl. Time On Treatment)
TRA	ťažká refraktérna astma
TRN	pneumológ a ftizeológ
TSLP	týmusový stromálny lymfopoetín (z angl. Thymic Stromal Lymphopoietin)
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	vizuálna analógová škála
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	10.01.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	27.03.2026 - 24.04.2026 (26.03.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 24.04.2026)
Prerušenie konania č. 2 (počas NIHO hodnotenia)	02.07.2026 – 24.07.2026 (01.07.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 27.07.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	11.11.2026
Celkové trvanie hodnotenia	251 dní

Informácie o dokumente

Autori
Mgr. Katarína Škovierová, MSc.
Mgr. Terézia Zajičková, PhD.
Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: KŠ je prvou autorkou medicínskych aspektov hodnotenia; TZ je prvou autorkou ekonomických aspektov hodnotenia; DD viedol medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., univ.prof.
	Odborníčka B:	MUDr. Marta Hájková, CSc., MPH
	Odborníčka C:	MUDr. Klára Kossárová
	Odborníčka D:	MUDr. Eva Balková, PhD., MPH
	Odborník E:	Doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., mim. prof.

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

Škovierová K., Zajičková, T., Dobrovodský D., Šeliga L.: Liečivo tezepelumab (Tezspire) ako prídavná udržiavacia liečba pacientov od 12 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou nedostatočne kontrolovanou štandardnou liečbou. Štandardné hodnotenie lieku číslo L225; 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 internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. 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 nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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 (**P**opulation)	
	Diagnóza: • Bronchiálna astma: astma – záduch; status asthmaticus - záduchový stav; pľúcna eozinofília nezatriedená inde • MKCH–10[1]: J45; J46; J82 **Populácia podľa EMA[2]:** • Dospelí a dospievajúci pacienti vo veku od 12 rokov s ťažkou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov v kombinácii s ďalším liekom na udržiavaciu liečbu. **Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov vo veku od 12 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA[3]), ktorí majú najmenej 150 eozinofilov/µl periférnej krvi alebo FeNO[4] rovné alebo nad 25 častí na miliardu (ppb, z angl. parts per billion) v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, a zároveň majú zdokumentovaný výskyt 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 každodennému 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 hradenou liečbou. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ALG (alergológ), TRN (pneumológ a ftizeológ)
Intervencia (**I**ntervention)	

[1] MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.
[2] EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).
[3] GINA – globálna spoločnosť pre astmu (z angl. Global Strategy for Asthma Management and Prevention)
[4] FeNO – frakčný oxid dusnatý vo vydychovanom vzduchu (z angl. Fractional exhaled Nitric Oxide)

	Tezepelumab • Tezepelumab je monoklonálna protilátka (imunoglobulín G2 lambda - IgG2λ) produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA a zacielená proti týmusovému stromálnemu lymfopoetínu (TSLP, z angl. Thymic Stromal Lymphopoietin), ktorá má zabrániť jeho interakcii s heterodimérnym TSLP receptorom. Pri astme indukujú alergické aj nealergické spúšťače tvorbu TSLP. Blokovanie TSLP tezepelumabom má znižovať široké spektrum biomarkerov a cytokínov spojených so zápalom dýchacích ciest (napr. eozinofily v krvi, eozinofily v podsliznicovom väzive dýchacích ciest, imunoglobulín E (IgE), FeNO, Interleukín 5 (IL-5) a IL-13; mechanizmus účinku tezepelumabu pri astme však nebol definitívne stanovený. • odporúčaná dávka je 210 mg tezepelumabu vo forme subkutánnej injekcie (naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero) každé 4 týždne (Q4W).
Komparátor (**C**omparator)	
	Štandardná liečba (SoC, z angl. Standard of Care) **Mepolizumab (MEPO)**
Ukazovatele (**O**utcomes)	
○ Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **Ročná miera exacerbácií astmy** (AAER, z angl. Annual Asthma Exacerbation Rate) • **AAER vedúcich k hospitalizácii** • **Zmena oproti východiskovému stavu v dávke orálnych kortikosteroidov** (OCS, z angl. Oral Corticosteroids) **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D[5] a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	**Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:** • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 **Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.**
Dizajn štúdií (**S**tudy design)	
○ Klinická účinnosť	**Randomizované kontrolované štúdie (RCTs, z angl. Randomized Controlled Trials) a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu *Ak nie sú dostupné, tak:* • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. Evidence-based Medicine)
○ Bezpečnosť	**RCTs a metaanalýzy z nich.** *Ak nie sú dostupné, tak:* • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie

[5] 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 pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

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 (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje) [1].
- Klinické postupy vypracované GINA[6] a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics).
- NIHO hodnotenie lieku Fasenra č.8 [2].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov A, B, C, D, E a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE[7], SÚKL[8]).

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.

[6] GINA z angl. The Global Initiative for Asthma.
[7] NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.
[8] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 18.2.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 18.2.2026 oslovení hlavná odborníčka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre pneumológiu a ftizeológiu, primár I. oddelenia pneumológie a ftizeológie Národného ústavu tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie - Vyšné Hágy a zároveň predseda výboru Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, a 2 krajské odborníčky MZ SR pre klinickú imunológiu a alergológiu (vyšší územný celok Bratislava, vyšší územný celok Banská Bystrica). Okrem toho sa do hodnotenia zapojil aj hlavný odborník MZ SR pre klinickú imunológiu a alergológiu.

Do hodnotenia sa zapojili piati odborníci. Poskytnuté vstupy do hodnotenia sú dostupné v apendixe.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 18.2.2026. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Združenie astmatikov Slovenskej republiky, združenie Alergoimun). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začiernenia 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 prispôsobiť 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 začiernenie 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie 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?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
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?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
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 [3]

Globálna spoločnosť pre astmu (GINA, z angl. Global Initiative for Asthma) definuje astmu ako heterogénne, zvyčajne chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest charakterizované opakovanými príznakmi ako sipot, dýchavica, tlak na hrudníku a kašeľ, ktorých intenzita sa mení v čase a sú spojené s variabilným obmedzením výdychového prietoku vzduchu (u niektorých pacientov sa toto obmedzenie môže časom stať trvalejším). Astma je dlhodobé ochorenie, ktoré sa nedá úplne vyliečiť, ale môže prechádzať obdobiami zlepšenia (remisie) a zhoršenia (exacerbácie), pričom príznaky sa môžu opätovne objaviť aj po období bez symptómov [3]. Astma sa môže rozvinúť v každom veku, hoci väčšina astmatikov je diagnostikovaná v detstve. Adolescenti a dospelí, u ktorých sa symptómy astmy objavia prvýkrát, môžu mať v anamnéze nediagnostikované príznaky už z detstva [4]. Približne polovica všetkých prípadov astmy u dospelých pacientov má nástup až v dospelosti [5, 6].

Astma má podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10) kódy J45, J46 a J82 [7].

Z patofyziologického hľadiska možno astmu rozdeliť na fenotypy so zápalom typu 2 (tzv. T2-high) a astmu s nízkym zápalom typu 2 (tzv. T2-low). T2-high typ zápalu je charakterizovaný produkciou cytokínov interleukín-4 (IL-4), IL-5 a IL-13 imunitným systémom v odpovedi na rôzne stimuly (vírusy, baktérie, alergény, znečisťujúce látky, fyzikálne poranenie a pod.) a prítomnosťou biomarkerov, ako sú zvýšený počet eozinofilov, zvýšené hodnoty frakčného oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu (FeNO, z angl. Fractional exhaled Nitric Oxide) a imunoglobulínu E (IgE-mediovaná alergická astma). Biomarkery T2-high zápalu zohrávajú významnú úlohu pri identifikácii pacientov vhodných na biologickú liečbu, pričom ich hodnoty môžu byť variabilné a ich neprítomnosť alebo nízka hladina nevylučuje prítomnosť T2-high astmy. Astma s T2-high zápalom spravidla dobre odpovedá na liečbu inhalačnými kortikosteroidmi (ICS, z angl. Inhaled Corticosteroids) a cielenú biologickú liečbu. Naopak, T2-low astma je spojená najmä s neutrofilným alebo paucigranulocytovým typom zápalu a často vykazuje nižšiu odpoveď na kortikosteroidnú liečbu [3, 8, 9, 10, 11].

T2-high zápalová imunitná odpoveď býva často spojená s eozinofilnou infiltráciou dýchacích ciest, vtedy sa astma označuje ako eozinofilná astma. Eozinofilná astma môže byť spúšťaná alergénnymi aj nealergénnymi mechanizmami a má typický začiatok v dospelosti [11]. Alergická astma ako forma T2-high astmy však nemusí byť

vždy sprevádzaná výrazne zvýšeným počtom eozinofilov. Eozinofilná astma je stanovená potvrdením zvýšenej eozinofílie v periférnej krvi ≥ 150 eozinofilov/µl, a/alebo v spute ≥ 2% (diferenciálny rozpočet) [11].

Zápal typu T2-high je prítomný u väčšiny pacientov s ťažkou astmou. Ťažká astma predstavuje heterogénnu podskupinu ochorenia, ktorá zostáva nekontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami ICS v kombinácii s ďalšími liekmi na udržiavaciu liečbu, najčastejšie dlhodobo pôsobiacimi β_2-agonistami (LABA, z angl. Long-Acting $Beta_2$-Agonists) prípadne s ďalšími liekmi (dlhodobo pôsobiaci antagonisti muskarínových receptorov (LAMA, z angl. Long-Acting Muscarinic Antagonist), antileukotriény (LTRA, z angl. Leukotriene Receptor Antagonist), teofylíny)) [3, 11], alebo vyžaduje takúto liečbu na udržanie kontroly symptómov a prevenciu exacerbácií. Ťažká refraktérna astma je charakterizovaná nedostatočnou odpoveďou na liečbu aj po vylúčení modifikovateľných faktorov, ako sú nesprávna inhalačná technika, nízka adherencia k liečbe alebo neliečené komorbidity. U týchto pacientov zohráva zásadnú úlohu cielená biologická liečba zameraná na mediátory zápalu T2-high, ktorá umožňuje účinnejšiu kontrolu ochorenia a zníženie frekvencie exacerbácií, poprípade u týchto pacientov dochádza k zavedeniu systémových (orálnych) kortikosteroidov (OCS, z angl. Oral Corticosteroids) [3].

Rizikové faktory ochorenia [3, 12]
Rizikové faktory pri astme môžu prispievať k vzniku, udržaniu ochorenia, či zhoršeniu exacerbácií a celkovej prognózy pacienta.

Riziko vzniku astmy je ovplyvňované genetickými faktormi a celým komplexom faktorov prostredia. Bolo identifikovaných mnoho rizikových faktorov predovšetkým pomocou asociačných štúdií. Prenatálne a perinatálne faktory ako nižší vek matky pri pôrode (< 20 rokov), fajčenie, stravovanie (najmä vyšší príjem rafinovaných cukrov a posun k západnému typu stravy s vyšším podielom omega-6 a nižším podielom omega-3 mastných kyselín) a užívanie liekov ako paracetamol, antacída a antibiotiká v tehotenstve je spájané s vyšším rizikom rozvoja astmy u potomkov, hoci v tejto oblasti sa vyskytuje mnoho protichodných dát. Suplementácia vysokých dávok vitamínu D počas tehotenstva môže znižovať riziko opakovaných epizód sipotu v prvých rokoch života dieťaťa [13, 14]. Niekoľko štúdií poukazuje na spojenie aktívneho fajčenia, alebo vystavenia tabakovému dymu s rozvojom astmy [15, 16]. Pacienti s atopiou, ako napríklad s atopickou dermatitídou a alergickou rinitídou majú vyššie riziko rozvoja astmy. U tretiny detí s atopickou dermatitídou sa v neskoršom veku rozvinie astma [13].

GINA zdôrazňuje, že samotné symptómy nestačia na odhad rizika, a uvádza viacero nezávislých rizikových faktorov exacerbácií (aj u pacientov s relatívne miernymi symptómami), najmä: nízka pľúcna funkcia; nízka hodnota núteného expiračného objemu za 1 sekundu (FEV1, z angl. Forced Expiratory Volume in 1 second; najmä < 60 % predpokladanej hodnoty), veľká odpoveď v hodnote FEV1 na bronchodilatačnú liečbu, anamnéza ≥ 1 exacerbácie v predchádzajúcom roku, nízka adherencia k liečbe, nesprávna inhalačná technika pri podávaní ICS, chronická sinusitída, fajčenie, zvýšené markery pre zápal typu T2-high: zvýšené hodnoty FeNO a zvýšené eozinofily v krvi. GINA tiež uvádza, že riziko ťažkých exacerbácií a mortality rastie s vyššou spotrebou bronchodilatačnej liečby: krátkodobo pôsobiacich $beta_2$-agonistov (SABA, z angl. Short-Acting $Beta_2$-Agonists) (napr. ≥ 3 SABA inhalátory za rok sú spojené s vyšším rizikom ťažkých exacerbácií a mortality) [3]. Medzi rizikové faktory môže patriť aj osobná alebo rodinná anamnéza alergických ochorení a expozícia alergénom alebo pracovným faktorom, znečistenie ovzdušia, ktoré môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy astmy [17, 18] či komorbidity ako chronická rinosinusitída, nosové polypy, gastroezofageálny reflux, obezita a v neposlednom rade psychologické alebo sociálnoekonomické problémy, ktoré môžu zhoršovať kontrolu ochorenia [11, 17].

Závažnosť a symptómy [12]
Astma je charakteristická striedaním období minimálnych až žiadnych prejavov ochorenia a epizódami exacerbácie často v nadväznosti na vyvolávajúci faktor. Epizódy príznakov trvajú hodiny až dni a ustupujú spontánne alebo po odstránení spúšťacieho podnetu, či ako odpoveď na antiastmatickú liečbu. Pacienti môžu byť asymptomatickí po dlhé časové obdobia. Príznaky astmy sa často objavujú alebo horšia v noci. Najčastejšími spúšťacími faktormi sú studený vzduch, fyzická námaha a vystavenie alergénom vo vdychovanom vzduchu.

Typickými príznakmi astmy sú [12]:

- 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,
- pri exacerbáciách sa môže objaviť aj zrýchlené dýchanie, ťažkosti s rozprávaním, použitie pomocných dýchacích svalov a pocit nedostatku vzduchu (čo odráža akútne zhoršenie obštrukcie dýchacích ciest) [3].

Závažnosť ochorenia je mierou závažnosti exacerbácií astmy a ich frekvencie. Závažnosť astmy sa líši medzi pacientmi a najťažšia forma, tzv. ťažká astma postihuje približne 3 – 10 % pacientov s astmou.

Pacienti s nekontrolovanou alebo ťažkou astmou majú častejšie závažné exacerbácie, ktoré môžu vyžadovať liečbu systémovými kortikosteroidmi, hospitalizáciu alebo urgentné ošetrenie, a predstavujú významné zdravotné riziko [3]. Neliečená alebo nedostatočne liečená astma môže viesť k závažným komplikáciám vedúcim k smrti.

Na populačnej úrovni je astma vážnym globálnym problémom. Astma postihuje celosvetovo približne 300 mil. ľudí a je príčinou okolo 1 000 úmrtí denne (väčšina úmrtí by bola preventabilná); zároveň zasahuje pracovný život, rodinný život, školskú dochádzku a zvyšuje náklady zdravotných systémov [3]. Celková záťaž astmy na Slovensku u oboch pohlaví vyjadrená ukazovateľom celkovej straty rokov života v dôsledku choroby (DALY, z angl. Disability Adjusted Life Years) dosiahla v roku 2023 priemernú hodnotu 8 911,84; priemerný počet úmrtí bol 51,55 [19].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

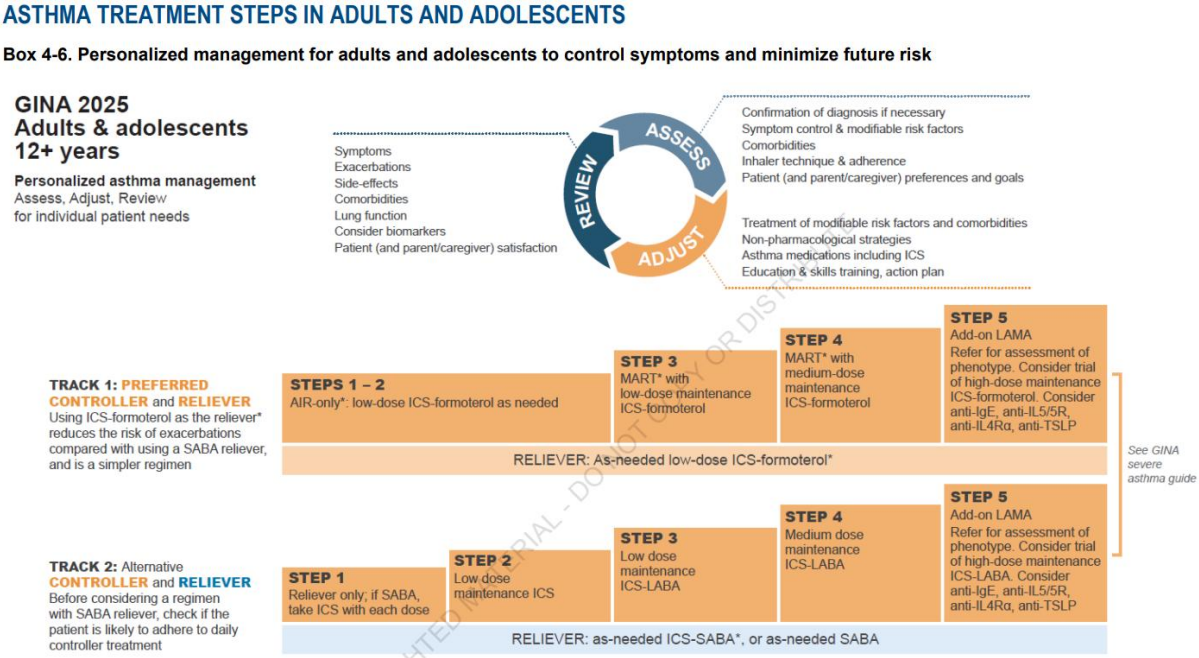
Hlavným medzinárodným odporúčaním pre diagnostiku a liečbu astmy je dokument Global Strategy for Asthma Management and Prevention, vydaný spoločnosťou GINA, posledná aktualizácia z roku 2025 [3].Tento dokument predstavuje globálny štandard pre manažment astmy.

GINA odporúča postupný (z angl. stepwise) prístup v liečbe astmy, kedy sa intenzita liečby zvyšuje alebo znižuje podľa úrovne kontroly ochorenia a rizikových faktorov u konkrétneho pacienta. Cieľom liečby je dosiahnuť dobrú kontrolu symptómov, minimalizovať riziko exacerbácií, zlepšiť kvalitu života a zabrániť progresii.

Štandardná liečba astmy je rozdelená do 5 krokov (Kroky 1 – 5), ako zobrazuje Obrázok 1. V nižších krokoch sa používa najmä liečba nízkymi dávkami ICS v kombinácii so SABA, zatiaľ čo vo vyšších krokoch sa používa kombinovaná liečba vysokými dávkami ICS s LABA ako zobrazuje Obrázok 1 [3]. Medzi doplnkové liečebné možnosti podľa GINA 2025 patria LAMA (napr. tiotropium), LTRA (napr. montelukast), dlhodobé podávanie makrolidového antibiotika (napr. azitromycínu), sublingválna alergénová imunoterapia (SLIT, z angl. Sublingual Immunotherapy) a v krajnom prípade aj systémové OCS. Tieto kroky (1 – 5) predstavujú štandardnú farmakologickú liečbu astmy podľa GINA a sú súčasťou štandardnej starostlivosti (SoC, z angl. Standard of Care) v liečbe astmy.

Podľa GINA 2025 sú stanovené dva prístupy – dve cesty, akými manažovať liečbu astmy ako zobrazuje Obrázok 1. Cesta 1 je preferovaná u pacientov, pokiaľ je pravdepodobná nízka adherencia ku každodennej kontrolujúcej liečbe. Zároveň je aj odporúčaná, pokiaľ príznakmi nie sú časté exacerbácie, nakoľko znižuje riziko závažných exacerbácií a nutnosť užívania OCS.

Obrázok 1: Manažment liečby astmy podľa GINA, cesta (z angl. track)1 a cesta 2 pri štandardnej staroslivosti



AIR – protizápalový úľavový liek (z angl. anti-inflammatory reliever); Ig – imunoglobulín; ICS – inhalačné kortikosteroidy; IL – interleukín; LABA – dlhodobo pôsobiaci β_2-agonista; LAMA – dlhodobo pôsobiaci muskarínový antagonista; MART – udržiavacia a úľavová liečba spolu s kombináciou ICS a formoterolu (z angl. maintenance and reliever therapy); OCS – systémové (orálne) kortikosteroidy; SABA – krátkodobo pôsobiaci β_2-agonista; TSLP – tymický stromálny lymfopoetín
Pozn. 1 : formoterol patrí medzi LABA
Pozn.2: okrem uvedenej liečby sa môžu v závislosti od klinického stavu pacienta pridávať aj ďalšie lieky (napr. LTRA, LAMA, makrolidové antibiotiká, alergénová imunoterapia alebo potom prídavná biologická liečba

Zdroj: [3]

Pacienti, u ktorých ochorenie zostáva nekontrolované napriek optimalizovanej liečbe (štandardnou starostlivosťou) dosiahnutím kroku 4/5, sú klasifikovaní ako pacienti s ťažkou astmou a vyžadujú špecializovaný prístup podľa samostatného rozhodovacieho stromu pre manažment ťažko liečiteľnej (z angl. difficult-to-treat) a ťažkej astmy podľa GINA. Rozhodovací strom zahŕňa fázy zamerané na identifikáciu a optimalizáciu manažmentu ťažko liečiteľnej astmy (fázy 1 – 4) a následne fázy hodnotenia fenotypu a cielenej liečby ťažkej astmy (fázy 5 – 10).

<u>Manažment ťažkej astmy bez dostatočnej kontroly [3]:</u>

Fáza 6: Identifikácia fenotypu astmy a prítomnosti zápalu typu 2.
Stanovenie fenotypu astmy (T2-high a T2-low) je zamerané na potvrdenie či vylúčenie, že ide o typ zápalu T2-high. Typ T2-high je stanovený:

- Množstvom eozinofilov v periférnej krvi ≥ 150 eozinofilov/µl a/alebo
- FeNO ≥ 20 ppb,
- a/alebo je astma klinicky provokovaná alergénmi (špecifické IgE protilátky).

Fáza 7: Zváženie inej doplnkovej liečby.
Zváženie liečby špecifických T2-high mediovaných stavov a komorbidít, ako je alergická bronchopulmonálna aspergilóza, chronická rinosinusitída s nosovými polypmi alebo atopická dermatitída (pred zavedením biologickej liečby) a liečba T2-low astmy (s opakovaním kontroly T2-high biomarkerov v prípade zmeny klinického kontextu napr. zníženia dávok OCS a i.)

Fáza 8: Pridanie biologickej liečby.
Všetky biologické liečby sú podávané ako prídavná liečba k existujúcej SoC. Výber konkrétnej biologickej liečby pri T2-high zápale zobrazuje Obrázok 2, pričom výber konkrétneho lieku závisí od prítomnosti špecifických biologických mechanizmov.

Omalizumab (OMA) je protilátka proti imunoglobulínu E (Anti-IgE), ktorá sa podľa GINA odporúčaní používa u pacientov s ťažkou alergickou astmou, ak sú splnené nasledovné podmienky:

- preukázaná senzibilizácia na aeroalergény (pozitívny kožný prick test alebo špecifické IgE),
- celkové sérové IgE v dávkovacom rozmedzí lieku,
- výskyt exacerbácií astmy v predchádzajúcom roku [3].

Podľa českého Doporučeného postupu diagnostiky a léčby těžkého astmatu je OMA odporúčaný ako biologická liečba prvej voľby pri ťažkej alergickej astme, a to aj v prípadoch súčasne prítomnej výraznej eozinofílie [11].

Benralizumab (BENRA), mepolizumab (MEPO) a reslizumab (RES) sú protilátky proti IL-5 poprípade jeho receptoru (Anti-IL5/Anti-IL5R) a sú odporúčané podľa GINA 2025 pre pacientov s ťažkou eozinofilnou astmou, charakterizovanou:

- exacerbáciami astmy v predchádzajúcom roku,
- zvýšeným počtom eozinofilov v periférnej krvi (≥ 150 alebo ≥ 300 eozinofilov/µl) [3].

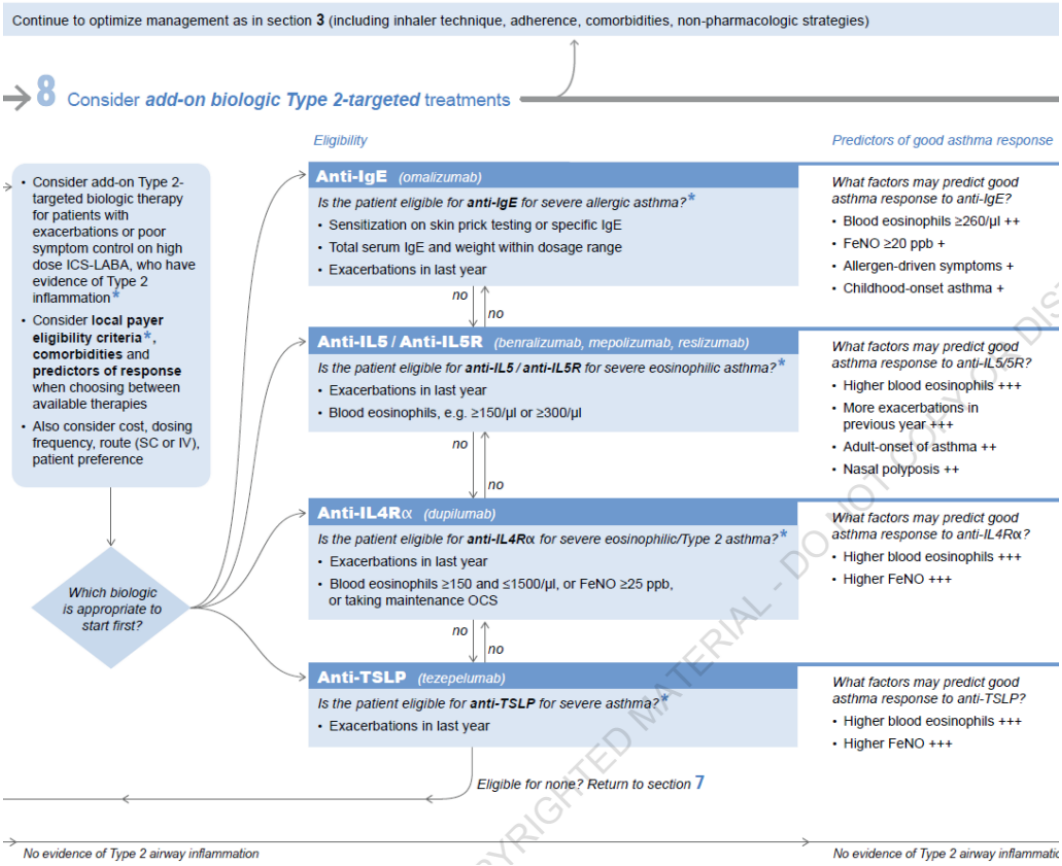
Dupilumab (DUPI) je protilátka proti receptoru IL-4 (Anti-IL4R) odporúčaná podľa GINA 2025 pre pacientov s ťažkou eozinofilnou astmou, ak je prítomné:

- zvýšenie eozinofilov (≥ 150 eozinofilov/µl),
- alebo zvýšené FeNO (≥ 25 ppb),
- prípadne potreba udržiavacej liečby OCS,
- exacerbácie astmy v predchádzajúcom roku [3].

Tezepelumab (TEZE) je protilátka proti týmusovému stromálnemu lymfopoetínu (TSLP, z angl. Thymic Stromal Lymphopoietin) odporúčaná pri závažnej astme ak sú podľa GINA 2025 prítomné:

- exacerbácie astmy v predchádzajúcom roku [3].

Obrázok 2: Výber biologickej liečby v manažmente liečby závažnej T2-high astmy (fáza 8)



Anti-IgE – monoklonálna protilátka proti imunoglobulínu E (z angl. anti-immunoglobulin E antibody); Anti-IL-4Rα – monoklonálna protilátka proti receptoru IL-4Rα (z angl. anti-interleukin-4 receptor alpha); Anti-IL-5 – monoklonálna protilátka proti interleukínu 5 (z angl. anti-interleukin-5); Anti-IL-5R – monoklonálna protilátka proti receptoru interleukínu 5 (z angl. anti-interleukin-5 receptor); Anti-TSLP – monoklonálna protilátka proti tymickému stromálnemu lymfopoetínu (z angl. anti-thymic stromal lymphopoietin antibody); FeNO – frakčný oxid dusnatý vo vydychovanom vzduchu; IV – intravenózne podanie; OCS – systémové (orálne) kortikosteroidy; SC – subkutánne podanie (z angl. subcutaneous)

Zdroj: [3]

Fázy 9 – 10 liečby:

- Pri dobrom efekte prehodnocovať každých 3 – 6 mesiacov, postupne znižovať liečbu
  - začať so znižovaním OCS,
  - následne znížiť ICS-LABA na stredne vysoké dávky,
  - prehodnotiť nutnosť biologickej liečby.
- Pri nejasnom efekte prehodnotiť znova o 6 – 12 mesiacov.
- Pri absencii efektu výmena biologickej liečby za iný typ (pokiaľ je ešte dostupná).
- Pri absencii efektu všetkých biologických liečob:
  - zastaviť biologickú liečbu,
  - prehodnotiť diferenciálnu diagnostiku, inhalačnú techniku, adherenciu, komorbidity,
  - zvážiť vyšetrenie vysokorozlišovacou počítačovou tomografiou (HRCT, z angl. High-Resolution Computed Tomography), pokiaľ už nebolo vykonané,
  - prehodnotiť fenotyp a ďalšie možnosti liečby,
  - ukončiť neefektívnu prídavnú terapiu,
  - neukončovať ICS [3, 12].

Na Slovensku existujú národné odporúčania pre manažment bronchiálnej astmy „Asthma bronchiale – Národné smernice pre terapiu“ [20], ktoré boli publikované v roku 2010 a dodnes predstavujú poslednú komplexnú národnú verziu. Tieto smernice vychádzajú z medzinárodných odporúčaní iniciatívy GINA. V oblasti biologickej liečby sa v nich uvádza anti-IgE terapia OMA, ktorá bola v tom čase dostupnou biologickou možnosťou pre ťažkú alergickú

astmu. Novšie biologiká s ďalšími mechanizmami cielenej liečby (napr. anti-IL-5, anti-IL-4 či anti-TSLP ako TEZE) ešte v týchto odporúčaniach zahrnuté nie sú.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

V klinickej praxi na Slovensku je manažment pacienta s astmou iniciovaný zväčša všeobecným lekárom, ku ktorému pacient prichádza s typickými symptómami (dyspnoe, pískanie, kašeľ, tlak na hrudi). Pri podozrení na astmu alebo nedostatočnej kontrole je pacient odoslaný k špecialistovi (pneumológ/alergológ), kde sa diagnóza potvrdzuje preukázaním variabilnej bronchiálnej obštrukcie (spirometria s bronchodilatačným testom alebo určením variability maximálneho výdychového prietoku (PEF, z angl. Peak Expiratory Flow)). Následne prebieha zhodnotenie závažnosti ochorenia a fenotypizácia (exacerbácie, test kontroly astmy, FEV1, eozinofily, FeNO, IgE) pri súčasnom vylúčení nedostatočnej adherencie, nesprávnej inhalačnej techniky a prítomnosti komorbidít ako uviedli odborníci A a E.

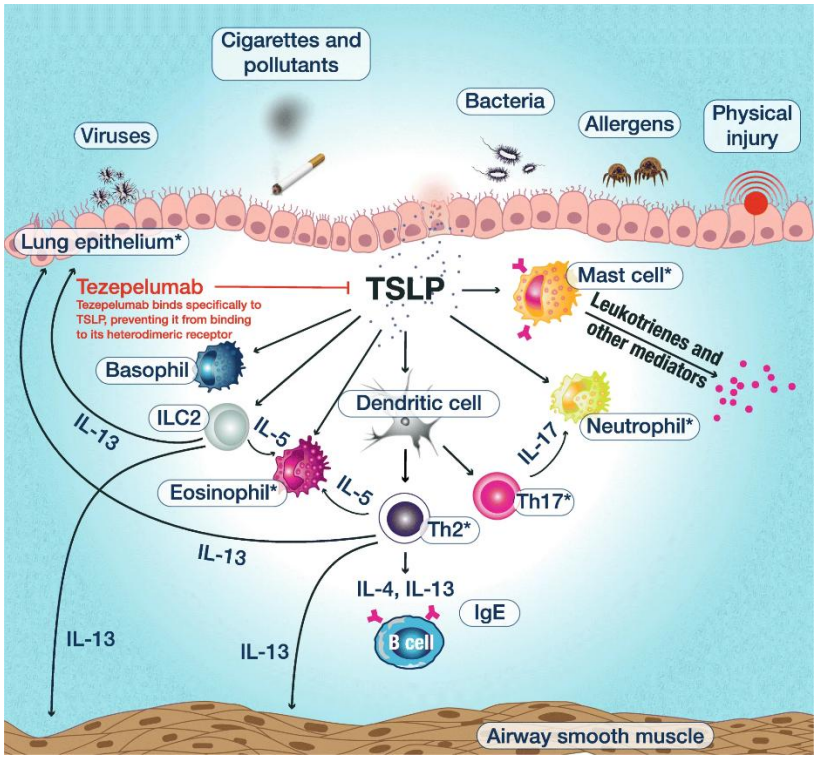
Vzhľadom na neaktuálnosť slovenských odporúčaní z roku 2010, ktoré nezahŕňajú najnovšie poznatky a aktuálnu biologickú liečbu, sa v súčasnej klinickej praxi na Slovensku manažment liečby ťažkej astmy riadi aktuálnymi odporúčaniami GINA z roku 2025 vyššie opísane v časti 3.2.1 ako zhodne uviedli oslovené klinické odborníčky B a D.

3.3. Opis intervencie (B0001)

TEZE je monoklonálna protilátka (IgG2λ) zacielená proti TSLP, zabraňujúca jeho interakcii s heterodimérnym TSLP receptorom. Pri astme indukujú alergické aj nealergické spúšťače tvorbu TSLP. Blokovanie TSLP má znižovať široké spektrum biomarkerov a cytokínov spojených so zápalom dýchacích ciest a sliznice pri astme (napr. eozinofily v krvi, eozinofily v podsliznicovom väzive dýchacích ciest, IgE, FeNO, IL-5 a IL-13) ako zobrazuje Obrázok 3. Mechanizmus účinku tezepelumabu pri astme však nebol definitívne stanovený. Liek je produkovaný pomocou rekombinantnej DNA technológie v kultúre ovariálnych buniek čínskeho škrečka [21].

Tezspire je dostupný ako roztok vo vopred naplnenom injekčnom pere alebo injekčnej striekačke. Podľa navrhovaného dávkovania DR [1] sa Tezspire (TEZE) podáva ako subkutánna injekcia v dávke 210 mg každé 4 týždne (Q4W), čo je v súlade s dávkovaním uvedeným v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) [21]. Po zaškolení v technike podania subkutánnej injekcie si tento liek môže podať pacient sám alebo mu ho môže podať jeho opatrovateľ [21]. Trvanie liečby nie je podľa SPC striktne časovo vymedzené a pokračuje sa dovtedy, kým má liečba preukázateľný terapeutický prínos, nedochádza k výskytu závažných nežiaducich účinkov alebo nedostatku účinnosti [1, 21].

Obrázok 3: Mechanizmus účinku TEZE



TSLP sa uvoľňuje z epitelu dýchacích ciest v reakcii na podnety, ako sú vírusy, alergény, znečisťujúce látky a iné stimuly, čím spúšťa zápalovú reakciu. TEZE blokuje väzbu TSLP na jeho heterodimérny receptor, čím inhibuje produkciu rôznych zápalových cytokínov a typov buniek.
IgE – imunoglobulín E; IL – interleukín; ILC2 – vrodená lymfoidná bunka skupiny 2; Th – pomocná T bunka; TSLP – týmusový stromálny lymfopoetín.

Zdroj: [22]

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Tezspire nemá v EMA v predmetnej indikácii status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan) a nie je považovaný za liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [23].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Tezspire (predmetom tohto hodnotenia je len indikácia zvýraznená tučným písmom) [21]:

Astma :
Tezspire je indikovaný ako prídavná udržiavacia liečba dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov s ťažkou astmou, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov v kombinácii s ďalším liekom na udržiavaciu liečbu.

Chronická rinosinusitída s nosovými polypmi (CRSwNP, z angl. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps):
Tezspire je indikovaný ako prídavná liečba k intranazálnym kortikosteroidom na liečbu dospelých pacientov s ťažkou CRSwNP, u ktorých liečba systémovými kortikosteroidmi a/alebo chirurgický zákrok nezabezpečujú adekvátnu kontrolu ochorenia.

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Tezspire nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v žiadnej indikácii [24].

Liek Tezspire nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie a nie je zdravotnými poisťovňami hradený na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. výnimkový režim), ako uvádza DR [1]. Podľa dostupných informácií liek

nie je bežne hradený v rámci plošných výnimiek zdravotných poisťovní (zoznamov liekov hradených nad rámec verejného zdravotného poistenia) [25, 26, 27].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekárni je 995,48 € za balenie lieku Tezspire 210 mg injekčný roztok v naplnenom pere a Tezspire 210 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne (spôsob úhrady I). DR navrhovaná neverejná úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku Tezspire 210 mg v naplnenom pere je vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej ÚZP a [redacted] € za balenie lieku Tezspire 210 mg v naplnenej striekačke [1], čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej ÚZP.

Podmienky úhrady navrhované pre liek Tezspire sú zhrnuté v navrhovanom znení indikačného obmedzenia a preskripčného obmedzenia.

Navrhované indikačné obmedzenie (IO)

„Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov vo veku od 12 rokov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), ktorí majú najmenej 150 eozinofilov/µl periférnej krvi alebo FeNO rovné alebo nad 25 ppb v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, a zároveň majú zdokumentovaný výskyt 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 hradenou liečbou.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne (ZP).

Navrhované preskripčné obmedzenie: alergológ (ALG), pneumológ a ftizeológ (TRN)

Držiteľ registrácie (DR) si podal žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku A1N (ID38058 a ID38059) v hodnotenej indikácií s navrhovaným IO (pozri vyššie) dňa 09.01.2026.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:
Navrhované IO pre liek Tezspire je užšie oproti SPC, keďže obmedzuje liečbu na pacientov s ťažkou astmou, ktorá je refraktérna a eozinofilná podľa kritérií GINA a súčasne liečbu podmieňuje dosahovaním špecifikovaných hodnôt koncentrácie eozinofilov alebo FeNO a špecifikovanou anamnézou exacerbácií. IO tiež zahŕňa podmienku ukončenia hradenia liečby. Požadované indikačné a preskripčné obmedzenie považujeme za primerané a súhlasíme s jeho navrhovaným znením.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory štandardnú starostlivosť (SoC, z angl. Standard of Care) a MEPO, čo je plne v súlade s voľbou komparátorov podľa DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s výberom komparátorov SoC a MEPO podľa DR. Zdôvodnenie výberu a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa klinických odborníkov A, B a E existuje významná skupina pacientov, ktorí v súčasnosti z rôznych dôvodov nespĺňajú indikačné kritériá v súčasnosti hradenej prídavnej biologickej liečby a sú teda liečení len SoC.
- Režimy, ktoré sú súčasťou SoC (ICS/LABA ± LAMA ± LTRA ± azitromycín/OCS), boli identifikované klinickými odborníkmi A, B a E ako relevantný komparátor v slovenskej praxi.
- MEPO patrí medzi schválenú biologickú liečbu na Slovensku v indikácii ťažkej astmy (aktuálne sú na Slovensku v predmetnej indikácii ako prídavná liečba k SoC kategorizované liečivá MEPO, DUPI, BENRA a OMA) [24]. Zároveň všetky vyššie spomenuté biologické liečby sa nachádzajú v GINA odporúčaniach na liečbu ťažkej astmy [3].
- Oslovení klinickí odborníci A, B a E zhodne uviedli liečbu MEPO za relevantný komparátor.
- MEPO je považovaný za relevantný komparátor, keďže jeho IO je zamerané na liečbu ťažkej eozinofilnej astmy a klinicky sa používa u pacientov s vyššími hodnotami eozinofilov v periférnej krvi. Navrhované indikačné obmedzenie pre TEZE zahŕňa pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl periférnej krvi, pričom táto populácia zahŕňa aj podskupinu pacientov s ≥ 300 eozinofilmi/µl, ktorá zodpovedá cieľovej populácii liečenej MEPO. Medzi populáciami oboch liečiv teda existuje klinický prekryv, čo odôvodňuje použitie MEPO ako relevantného komparátora.
- V rámci odpovede DR na výzvu č. 1 dodal DR vyjadrenie klinických odborníkov, podľa ktorého je na Slovensku v rámci populácie definovanej v požadovanom IO SoC liečených [redacted] % pacientov a MEPO [redacted] % pacientov, ako uvádza Tabuľka 2. Na základe tohto vyjadrenia má SoC aj MEPO dostatočné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku podľa Metodickej príručky ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z., podľa ktorej sa za relevantný komparátor považuje liečebný postup so zastúpením v klinickej praxi na úrovni ≥ 20 %, alebo ≥ 10 %, ak má postup jednoznačnú pozíciu v národných alebo medzinárodných klinických odporúčaniach [28].
- Vyjadrenie odborníkov dodané DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 akceptujeme ako zdroj údajov o využívaní jednotlivých liečob z dôvodu nedostupnosti iných, relevantnejších zdrojov údajov o liečbe v predmetnej indikácii v slovenskej klinickej praxi.

Tabuľka 2: Odhadované zastúpenie liečby u pacientov spĺňajúcich kritéria cieľovej populácie v súčasnej liečebnej praxi na Slovensku podľa prieskumu DR

Liečebná stratégia	Odhadovaný podiel
MEPO	[redacted]
DUPI	[redacted]
OMA	[redacted]
BENRA	[redacted]
Najlepšia podporná starostlivosť	[redacted]
Spolu	[redacted]

Zdroj: odpoveď DR na výzvu na opravu č. 1 z dňa 24.04.2026 poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny

SoC:

SoC predstavuje skupinu liečiv používaných na štandardnú liečbu astmy. Podľa odporúčaní GINA [3] zahŕňa SoC kombináciu ICS s kontrolnými liekmi (najmä LABA), s možnosťou pridania ďalších liečiv, ako sú LTRA, LAMA, makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín) či OCS v závislosti od závažnosti ochorenia bližšie opísaných v časti 3.2. Podľa klinických odborníkov A, B a E zahŕňa SoC najmä ICS a LABA, pričom odborníci A a E uviedli aj využívanie LAMA, LTRA, azitromycínu a OCS. Zloženie SoC uvedené DR zahŕňa ICS, LABA, LTRA a xantíny (teofylín). Využívanie xantínov však nebolo klinickými odborníkmi explicitne uvedené. GINA pritom použitie xantínov v liečbe astmy vo všeobecnosti nepreferuje pre nižšiu účinnosť a vyššie riziko nežiaducich účinkov, avšak u dospelých pacientov ich pripúšťa ako jednu z možností prídavnej liečby v rámci kroku 5 [3].

MEPO [29]:
MEPO je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1, kappa), ktorá s vysokou afinitou a špecificitou cielene pôsobí na ľudský IL-5. IL-5 je hlavný cytokín zodpovedný za rast a diferenciáciu, hromadenie, aktiváciu a prežívanie eozinofilov. MEPO v nanomolárnej koncentrácii by mal účinne inhibovať biologickú aktivitu IL-5 blokovaním väzby IL-5 na alfa reťazec receptorového komplexu pre IL-5 exprimovaný na bunkovom povrchu eozinofilov, a tým inhibovať signalizáciu IL-5, čo má znižovať produkciu eozinofilov a skracovať ich prežívanie.

Na Slovensku je MEPO hradený u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou, ktorí majú FEV1 < 80% referenčnej hodnoty, počet eozinofilov v periférnej krvi ≥ 300 eozinofilov/µl 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 v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov napriek každodenným vysokým dávkam ICS a LABA. Odporúčaná dávka MEPO je podľa SPC 100 mg 1x za 4 týždne [29], čo je v súlade s dávkovaním DR [1].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia nepovažuje za relevantné komparátory DUPI, BENRA a OMA.

DUPI a BENRA nepovažujeme za relevantné komparátory na základe nízkeho zastúpenia v slovenskej klinickej praxi podľa prieskumu dodaného DR ako odpoveď na výzvu na opravu č.1 z dňa 24.04.2026 ako uvádza Tabuľka 2.

OMA
NIHO pôvodne považoval OMA za potenciálne relevantný komparátor vzhľadom na možný prekryv alergického a eozinofilného fenotypu astmy [9] a odporúčania českého Doporučeného postupu diagnostiky a léčby těžkého astmatu [18], kde je OMA odporúčaný ako biologická liečba prvej voľby pri ťažkej alergickej astme, a to aj v prípadoch súčasne prítomnej výraznej eozinofílie [11]. DR bol prostredníctvom výzvy na opravu č.1 požiadaný o doplnenie údajov pre porovnanie voči OMA ako komparátoru. DR následne v odpovedi na výzvu č. 1 doplnil odborné zdôvodnenie nezaradenia OMA medzi relevantné komparátory vrátane stanovísk [redacted] klinických odborníkov ([redacted]), ako uvádza Tabuľka 2. Podľa predloženej argumentácie sa potenciálna zameniteľnosť OMA a TEZE týka len úzkej podskupiny pacientov s alergickou astmou a v tejto podskupine odborníci odhadli zastúpenie OMA na [redacted] %, čo nespĺňa kritériá Metodickej príručky ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. Klinickí odborníci zároveň uviedli, že u pacientov s výraznou eozinofíliou by v klinickej praxi preferovali biologickú liečbu cielene znižujúcu eozinofily pred OMA.

Na základe doplnenej argumentácie DR akceptujeme nezaradenie OMA medzi relevantné komparátory v predmetnej indikácii.

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?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.
DR v žiadosti a vo farmakoekonomickom rozbore (FER) dokazuje účinnosť a bezpečnosť TEZE v porovnaní so SoC na základe priamych porovnaní v klinických štúdiách; pre účely hodnotenia boli zohľadnené relevantné štúdie, ktoré uvádza Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Zdroj
NCT03347279	NAVIGATOR	TEZE 210 mg Q4W	PLA	1 061 (529 : 532)	ukončená	[1, 32]
NCT03406078	SOURCE			150 (74 : 76)	ukončená	[1, 33]

NCT – identifikačné číslo národnej klinickej štúdie v databáze ClinicalTrials (z angl. National clinical trial) platiny; PLA – placebo; Q4W – každé 4 týždne

Vzhľadom na absenciu priameho porovnania TEZE voči komparátoru MEPO predložil DR na posúdenie komparatívnej účinnosti lieku nepriame porovnanie prostredníctvom sieťových metaanalýz (NMA, z angl. Network Meta-Analysis), ako uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Zdroj
NMA EVERSANA 2022	TEZE 210 mg Q4W vs. MEPO 100 mg Q4W OMA 75 – 600 mg Q4W/Q2W DUPI 200 – 300 mg Q2W RES 3 mg/kg Q4W BENRA 30 mg Q8W	12. január 2022	DR	[1, 30]

Q2W – každé 2 týždne; Q4W – každé 4 týždne; Q8W – každých 8 týždňov

Evidujeme aj NMA analýzu Ando et al. [41], ktorú DR predložil pri hodnotení bezpečnosti (pozri časť 4.3). Táto NMA obsahuje aj výsledky účinnosti, za hlavný zdroj dôkazov o komparatívnej účinnosti však považujeme NMA Eversana 2022 vzhľadom na rozsiahlejšiu sieť zahrnutých štúdií, vyšší počet zahrnutých klinických dôkazov a detailnejšie spracovanie klinicky relevantných podskupín pacientov.

4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia NAVIGATOR [32]

Štúdia NAVIGATOR (NCT03347279) je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť TEZE ako prídavnej liečby k SoC u dospelých a adolescentov (12 až 80 rokov) s ťažkou nekontrolovanou astmou.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 1 061 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 do ramena s TEZE alebo PLA. Celkovo bolo randomizovaných 1 061 pacientov (TEZE = 529; PLA = 532).

Populácia pacientov v štúdii bola monitorovaná s cieľom zabezpečiť vyvážené zastúpenie podľa vybraných klinických charakteristík: približne 20 % pacientov malo mať v predchádzajúcich 3 mesiacoch stabilnú liečbu strednými dávkami ICS, približne 40 % pacientov malo v predchádzajúcich 12 mesiacoch najmenej tri exacerbácie a približne 50 % pacientov malo východiskovú hladinu ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi. Počas štúdie pacienti pokračovali v predtým nastavenej liečbe ICS v kombinácii s ďalšími kontrolnými liekmi, s alebo bez OCS, bez úpravy dávkovania. Na zmiernenie symptómov bolo pacientom umožnené podľa potreby používať SABA.

Pacientom bola podávaná liečba:

- Rameno intervencie: TEZE 210 mg subkutánne každé 4 týždne + SoC
- Rameno komparátora: dostávalo identické schémy s PLA namiesto TEZE, tzn. PLA + SoC

Po ukončení 52-týždňového liečebného obdobia pacienti vstúpili do 12-týždňového obdobia sledovania alebo mali možnosť pokračovať v predĺženej klinickej štúdii DESTINATION (pozri nižšie, časť 4.3). Pacienti mohli po ukončení účasti v štúdii NAVIGATOR alebo pri nedostatočnej odpovedi dostať následnú liečbu podľa štandardnej klinickej praxe, pričom konkrétne režimy neboli striktne definované v protokole.

Protokol štúdie neumožňoval prechod medzi liečebnými ramenami (tzv. treatment switching).

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Klinická štúdia SOURCE [33]

Štúdia SOURCE (NCT03406078) je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť TEZE u dospelých pacientov (18 – 80 rokov) s ťažkou astmou závislou od podávania OCS, tzn. 100 % pacientov užívalo OCS.

Pred randomizáciou prešli pacienti optimalizačnou fázou liečby OCS (do 8 týždňov), počas ktorej bola dávka OCS upravená na stabilnú. Následne boli randomizovaní v pomere 1 : 1 do ramena s TEZE alebo PLA, pričom randomizácia bola navyše stratifikovaná podľa geografického regiónu. Celkovo bolo randomizovaných 150 pacientov (TEZE n = 74; PLA n = 76).

Pacientom bola podávaná liečba:

- rameno intervencie: TEZE 210 mg subkutánne každé 4 týždne + SoC,
- rameno komparátora: PLA + SoC

Liečebné obdobie trvalo 48 týždňov a pozostávalo z troch fáz: 4-týždňovej indukčnej fázy (stabilná dávka OCS), 36-týždňovej fázy postupnej redukcie dávky OCS podľa protokolom definovaného algoritmu a 8-týždňovej udržiavacej fázy bez ďalšej redukcie dávky. Dávka OCS bola titrovaná/redukovaná podľa kontroly astmy v pravidelných intervaloch. Pacienti mohli počas štúdie aj po jej ukončení dostávať sprievodnú liečbu podľa štandardnej klinickej praxe, pričom základná liečba (ICS + ďalšie kontrolné lieky + OCS) zostávala zachovaná počas celej štúdie.

Po ukončení liečebného obdobia boli pacienti sledovaní v tzv. post-treatment fáze alebo mohli pokračovať v predĺženej klinickej štúdii DESTINATION (pozri nižšie časť 4.3). Protokol štúdie neumožňoval tzv. treatment switching.

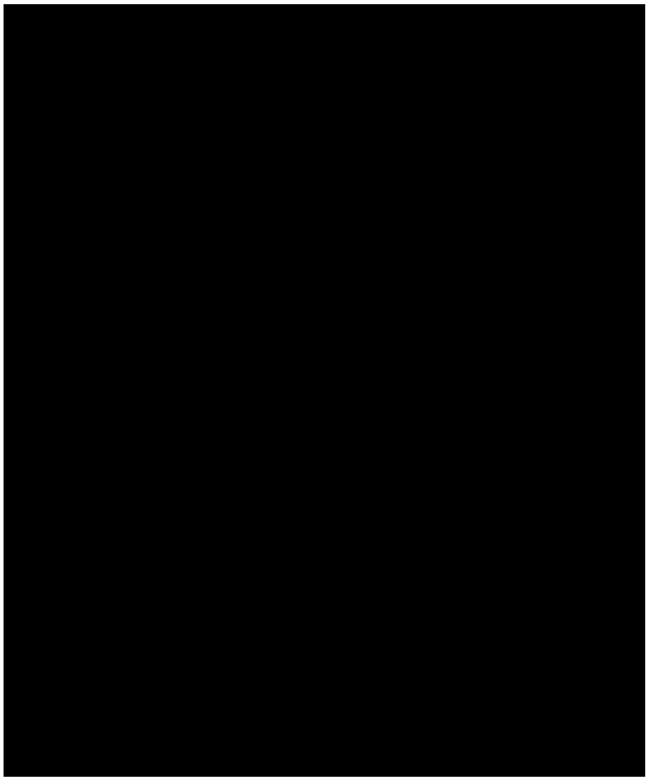
Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťami AstraZeneca a Amgen.

NMA EVERSANA 2022 [30]

DR predložil NMA Eversana 2022 prostredníctvom neverejnej zóny. NMA vychádzala zo systematického prehľadu literatúry zameraného na identifikáciu randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCTs, z angl. Randomized Controlled Trials) biologickej liečby ťažkej astmy u pacientov vo veku ≥ 12 rokov s nekontrolovanou astmou napriek liečbe podľa krokov 4 alebo 5 odporúčaní GINA. Diagram výberu štúdií pre klinické dôkazy zobrazuje Obrázok 4.

Do siete bolo zaradených 36 RCTs porovnávajúcich TEZE s 5 biologickými liečbami používanými pri ťažkej astme, konkrétne MEPO, OMA, RES, BENRA a DUPI. Väčšina štúdií bola placebom (PLA) kontrolovaná, pričom neplacebové kontrolné ramená (SoC, najlepšia štandardná starostlivosť (BSC, z angl. Best of Care) a optimalizovaná liečba astmy (OAT, z angl. Optimalized Asthma Treatment)) boli v NMA agregované s PLA [30 (str. 20)].

Obrázok 4: PRISMA diagram výberu RCTs pre klinické dôkazy v NMA Eversana 2022



HTA – hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment); MA – metaanalýza; N – počet; NMA – sieťová metaanalýza; PRISMA – z angl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT – randomizovaná kontrolovaná štúdia; SLR – systematický prehľad literatúry

Zdroj: [30]

NMA hodnotila päť hlavných klinických ukazovateľov:

- Ročná miera exacerbácií astmy(AAER, z angl. Annualised Asthma Exacerbation Rate)
- AAER vedúcich k hospitalizácii
- Zmena oproti východiskovému stavu v skóre pre dotazník na hodnotenie kontroly astmy (ACQ, z angl. Asthma Control Questionnaire)
- Zmena oproti východiskovému stavu v prebronchodilatačnom FEV1
- Zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS podľa vopred definovaných vzájomne sa vylučujúcich úrovní zníženia dávky OCS.

Pre potreby hodnotenia boli relevantné najmä podskupinové analýzy pacientov zodpovedajúce navrhovanému IO TEZE, t. j. pacienti s eozinofilným typom zápalu definovaným pomocou EOS alebo FeNO a s častými exacerbáciami ochorenia ako zobrazuje Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Analýza podskupín v NMA Eversana 2022

Analýza podskupín	Kritérium
Vysoká hladina eozinofilov v krvi	≥ 150 eozinofilov/µl
	≥ 300 eozinofilov/µl
Nízka hladina eozinofilov v krvi	< 150 eozinofilov/µl
	< 300 eozinofilov/µl
Exacerbácie	≥ 3 v posledných 12 mesiacoch
Vysoká hladina FeNO	≥ 25 ppb
	≥ 50 ppb
Alergická astma	pozitívny výsledok testu na celoročný aeroalergén a/alebo vysoké IgE spĺňajúce podmienky pre anti- IgE terapiu

Pozn. Zvýraznenie: reportovaná analýza podskupín pre jednotlivé hodnotené ukazovatele

Zdroj: [1, 30]

Pre jednotlivé hodnotené klinické ukazovatele a podskupinové analýzy boli v NMA Eversana 2022 vytvorené samostatné sieťové diagramy ako zobrazujú Obrázok 5,

Obrázok 6 a Obrázok 7.

Obrázok 5: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ ročnej miery exacerbácií astmy (A, B) a ročnej miery exacerbácií astmy vedúcej k hospitalizácii (C)



Pozn. 1: (A), (C) v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention to Treat); (B) v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi;
B – benralizumab; BSC – najlepšia štandardná starostlivosť; D – dupilumab; M – mepolizumab; O – omalizumab; OAT – optimalizovaná liečba astmy; PBO – placebo; Q2W – každé 2 týždne; Q4W – každé 4 týždne; R – reslizumab; T – tezepelumab.

Zdroj: [30]

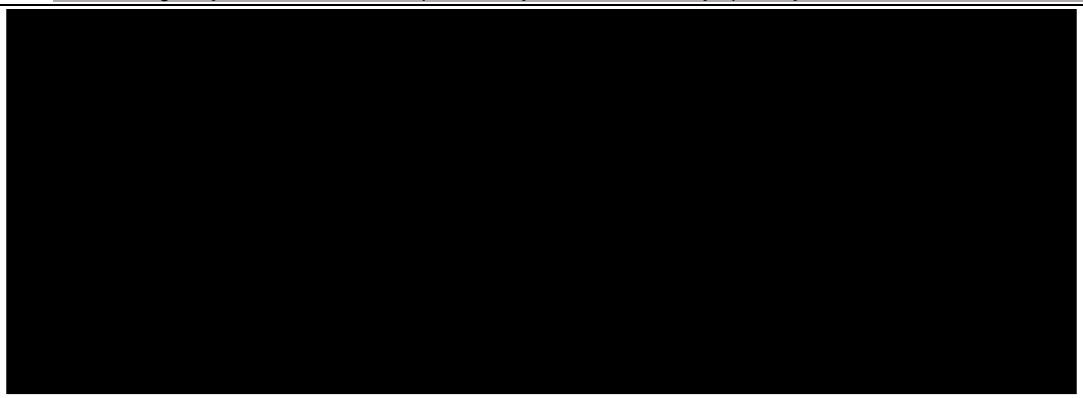
Obrázok 6: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ kvality života podľa dotazníka kontroly astmy ACQ-6 (A, B, C)



Pozn. 1: (A) v ITT populácii; (B) v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi;
B – benralizumab; BSC – najlepšia štandardná starostlivosť; D – dupilumab; M – mepolizumab; O – omalizumab; PBO – placebo; Q2W – každé 2 týždne; Q4W – každé 4 týždne; R – reslizumab; T – tezepelumab.

Zdroj: [30]

Obrázok 7: Sieťové diagramy NMA Eversana 2022 pre klinický ukazovateľ zmeny oproti východiskovému stavu v OCS (A, B)



Pozn. 1: (A) v ITT populácii; (B) v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi;
B – benralizumab; D – dupilumab; M – mepolizumab; OCS – perorálny kortikosteroid; PBO – placebo; Q2W – každé 2 týždne; Q4W – každé 4 týždne; Q8W – každých 8 týždňov; T – tezepelumab.

Zdroj: [30]

NMA Eversana 2022 bola realizovaná v bayesovskom štatistickom rámci a pre jednotlivé klinické ukazovatele boli hodnotené modely s fixným efektom (FE, z angl. Fixed Effect) aj náhodným efektom (RE, z angl. Random Effect), pričom v prípade nejednoznačného výsledku boli prezentované výstupy oboch, FE aj RE modelov. Relatívne účinky liečby boli odhadované ako pomery mier (RR, z angl. Rate Ratio) alebo rozdiely medzi liečbami s príslušnými intervalmi kredibility (CrI, z angl. Credible Intervals).

Nižšie uvádzame základnú charakteristiku RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre TEZE (Tabuľka 6) a MEPO (Tabuľka 7)

Tabuľka 6: Základná charakteristika RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre TEZE

TEZE RCTs	Fáza	Zaslepenie	Primárny komparátor	Počet pacientov celkom	Trvanie sledovania (v týždňoch)	Zdroj
PATHWAY (2017)	IIb	dvojité	PLA	1059	64	[30, 31]
NAVIGATOR (2020)	III	dvojité	PLA	550	64	[30, 32]
SOURCE (2020)	III	dvojité	PLA	150	48	[30, 33]

Tabuľka 7: Základná charakteristika RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre MEPO

MEPO RCTs	Fáza	Zaslepenie	Primárny komparátor	Počet pacientov celkom	Trvanie sledovania (v týždňoch)	Zdroj
MENSA (2014)	IIIb	dvojité	PLA	576	40	[30, 34]
SIRIUS (2014)	NR	dvojité	PLA	135	32	[30, 35]
MUSCA (2017)	III	dvojité	PLA	551	24	[30, 36]

NR – nereportované;

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita:

V štúdiách NAVIGATOR a SOURCE ani v predloženej NMA nebol sledovaný ukazovateľ mortality.

Morbidita:

AAER

AAER je definované ako miera exacerbácií astmy normalizovaná na časový úsek 1 roka. Exacerbácia astmy je zhoršenie astmy vedúce k niektorej z nasledujúcich udalostí:

- dočasné podanie systémových OCS formou bolusu alebo dočasné zvýšenie stabilnej udržiavacej dávky OCS počas najmenej 3 po sebe nasledujúcich dní na liečbu príznakov zhoršenia astmy (jednorazová depotná injekcia kortikosteroidov sa považuje za ekvivalent 3-dňového podania systémových kortikosteroidov formou bolusu)
- návšteva urgentného príjmu alebo zariadenia urgentnej starostlivosti (definovaná ako vyšetrenie a liečba trvajúce < 24 hodín na urgentnom príjme alebo v centre urgentnej starostlivosti) z dôvodu astmy, ktorá si vyžadovala podanie systémových kortikosteroidov (ako je uvedené vyššie)
- hospitalizácia (definovaná ako prijatie na lôžkové oddelenie a/alebo vyšetrenie a liečba v zdravotníckom zariadení trvajúce ≥ 24 hodín) z dôvodu astmy [37, 38, 39].

V štúdii NAVIGATOR bola AAER primárnym koncovým ukazovateľom [32,38], v štúdii SOURCE sekundárnym koncovým ukazovateľom [33,39].

AAER vedúcich k hospitalizácii

Definícia AAER vedúcich k hospitalizácii je definovaná vyššie. V štúdii NAVIGATOR bola sekundárnym koncovým ukazovateľom [32,38].

Zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS bola hodnotená podľa vopred definovaných percentuálnych kategórií ako žiadne zníženie alebo zvýšenie používania, zníženie o 1 % – 49 %, zníženie o 50 % – 74 %, zníženie o 75 % – 89 % alebo zníženie o 90 % – 100 %. Redukcia dávky prebiehala postupným znižovaním dávky v stanovených intervaloch, pričom veľkosť redukčného kroku závisela od aktuálnej dávky OCS. Pri dávkach 7,5 – 10 mg bola dávka znižovaná o 2,5 mg a pri dávkach 10 – 30 mg o 5 mg [39]. Všetky RCTs zahrnuté do NMA hodnotili zníženie užívania OCS medzi 20. a 28. týždňom, iba štúdia SOURCE pre TEZE hodnotila zníženie užívania OCS v 48. týždni [30, 33].

V štúdii SOURCE bola zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS primárnym koncovým ukazovateľom [33, 39], v štúdii NAVIGATOR sa nesledovala [32, 38].

Kvalita života:

Zmena skóre ACQ-6 dotazníka oproti východiskovému stavu

ACQ dotazník je numerický dotazník určený na hodnotenie aktuálnej kontroly symptómov astmy, ktorý uvádza skóre v rozsahu 0 – 6 bodov, pričom vyššie hodnoty indikujú horšiu kontrolu ochorenia. Výsledné skóre predstavuje priemer odpovedí na jednotlivé otázky a umožňuje rozlíšiť úroveň kontroly astmy, pričom hodnoty ≤ 0,75 naznačujú dobre kontrolovanú astmu, hodnoty 0,75 – 1,5 predstavujú hraničné pásmo a hodnoty ≥ 1,5 poukazujú

na pravdepodobne nedostatočne kontrolovanú astmu. Dotazník slúži na hodnotenie nedávnej symptomatickej kontroly. Minimálny klinicky významný rozdiel pre všetky 3 verzie ACQ je 0,5 bodu [3, 38, 39, 40].

V štúdiách NAVIGATOR a SOURCE bola zmena skóre ACQ-6 dotazníka oproti východiskovému stavu sekundárnym koncovým ukazovateľom [32, 33, 38, 39].

Skóre dotazníka kvality života EQ-5D-5L

Dotazník EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels) hodnotí kvalitu života pacienta v piatich dimenziách: mobilita, starostlivosť o seba, bežné denné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia. Každá dimenzia obsahuje päť úrovní odpovede (5L) od „bez problémov“ po „extrémne problémy“, ktoré odrážajú narastajúcu závažnosť ťažkostí. Výsledkom hodnotenia zdravotného stavu je päťciferný kód reprezentujúci kombináciu odpovedí pacienta v jednotlivých dimenziách. Súčasťou dotazníka je aj vizuálno-analógová škála (VAS, z angl. Visual Analogue Scale), na ktorej pacient hodnotí svoj aktuálny zdravotný stav na škále od 0 do 100, kde 0 predstavuje najhorší a 100 najlepší predstaviteľný zdravotný stav. Vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav pacienta.

V štúdiách NAVIGATOR a SOURCE bolo skóre dotazníka kvality života EQ-5D-5L sekundárnym koncovým ukazovateľom [32, 33, 38, 39].

Zmena celkového skóre štandardizovaného dotazníka o celkovej kvalite života s astmou (AQLQ(S), z angl. Asthma Quality of Life Questionnaire-standardized) oproti východiskovej hodnote

AQLQ(S)+12 je numerický dotazník určený na hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím u pacientov s astmou nad 12 rokov. Pozostáva zo 4 samostatných častí (symptómy, obmedzenie aktivít, emocionálne fungovanie a vplyv prostredia). Pacienti sú požiadaní, aby si vybavili svoje skúsenosti za predchádzajúce 2 týždne a ohodnotili jednotlivé otázky na 7-bodovej škále od 7 (žiadne obmedzenie) po 1 (závažné obmedzenie). Celkové skóre sa vypočíta ako priemer odpovedí na všetky otázky. Za klinicky významné zlepšenie sa považuje zlepšenie o ≥ 0,5 bodu oproti východiskovej hodnote. Dotazník AQLQ(S)+12 sa vypĺňa na začiatku návštev v centre [38, 39].

V štúdiách NAVIGATOR a SOURCE bola zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 oproti východiskovému stavu sekundárnym koncovým ukazovateľom [32, 33, 38, 39].

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Klinická štúdia NAVIGATOR

Do štúdie NAVIGATOR boli zaradení pacienti:

- vo veku 12 až 80 rokov,
- s lekárom diagnostikovanou astmou trvajúcou minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie,
- liečení strednými alebo vysokými dávkami ICS minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie, pričom dokumentovaná liečba dávkou ≥ 500 µg flutikazón propionátu (t. j. štandardizovaná dávka, aby sa dali porovnať rôzne formy lieku) musela trvať minimálne 3 mesiace,
- s pridanou aspoň jednou ďalšou udržiavacou liečbou astmy počas minimálne 3 mesiacov pred zaradením do štúdie,
- s rannou hodnotou FEV1 < 80 % predpokladanej hodnoty (resp. < 90 % u pacientov vo veku 12 – 17 rokov) a s preukázanou reverzibilitou bronchiálnej obštrukcie (zvýšenie FEV1 ≥ 12 % a ≥ 200 ml) v predchádzajúcich 12 mesiacoch alebo po podaní bronchodilatačnej liečby,
- s anamnézou minimálne 2 exacerbácií astmy v priebehu posledných 12 mesiacov,
- so skóre ACQ-6 ≥ 1,5 pri skríningu aj randomizácii,

Do štúdie NAVIGATOR neboli zaradení pacienti:

- s iným pľúcnym ochorením než astma,
- s anamnézou nádorového ochorenia alebo klinicky významnej infekcie,

- aktuálni fajčiari alebo pacienti s anamnézou fajčenia ≥ 10 balíčkorokov[9], vrátane e-cigariet, či s anamnézou závislosti na alkohole alebo drogách v posledných 12 mesiacoch,
- s infekciou hepatitídy B, C alebo HIV, či inými ťažkými infekciami,
- tehotné alebo dojčiace ženy,
- s anamnézou anafylaxie po podaní inej biologickej liečby,
- pacienti, ktorí už boli zaradení v tejto alebo predchádzajúcich štúdiách s TEZE,
- pacienti, ktorí ukončili predchádzajúcu biologickú liečbu pred menej ako 4 mesiacmi pred skríningom (alebo po ≥ 5 polčasoch eliminácie).

Klinická štúdia SOURCE

Do štúdie SOURCE boli zaradení pacienti:

- vo veku 18 až 80 rokov,
- s lekárom diagnostikovanou astmou trvajúcou minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie,
- liečení strednými alebo vysokými dávkami ICS minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie,
- liečení kombináciou LABA a vysokých dávok ICS dávkou > 500 µg flutikazón propionátu, pričom dokumentovaná liečba musela trvať minimálne 3 mesiace (podľa aktuálnych odporúčaní GINA zodpovedá táto dávka vysokým dávkam ICS),
- s pridanou ďalšou udržiavacou liečbou astmy (napr. LTRA, LAMA, teofylín) počas minimálne 3 mesiacov pred zaradením do štúdie,
- liečení OCS minimálne 6 mesiacov pred skríningom, pričom dávka musela byť stabilná (≥ 7,5 mg až ≤ 30 mg prednizónového ekvivalentu denne) aspoň 1 mesiac pred zaradením do štúdie,
- s rannou hodnotou FEV1 < 80 % predpokladanej hodnoty a s preukázanou reverzibilitou bronchiálnej obštrukcie (zvýšenie FEV1 ≥ 12 % a ≥ 200 ml),
- s anamnézou minimálne 1 exacerbácie astmy v priebehu posledných 12 mesiacov,
- s preukázanou adherenciou k liečbe,
- predchádzajúca biologická liečba bola povolená po dodržaní tzv. wash-out obdobia (≥ 4 mesiace alebo ≥ 5 polčasov eliminácie).

Do štúdie SOURCE neboli zaradení pacienti:

- s iným klinicky významným pľúcnym ochorením než astma (napr. chronická obštrukčná pľúcna choroba, bronchiektázie, pľúcna fibróza atď.),
- s ochoreniami spojenými so zvýšenou eozinofíliou (napr. Churg-Straussov syndróm, hypereozinofilný syndróm atď.),
- s nestabilným závažným ochorením (kardiovaskulárnym, metabolickým, infekčným a i.), ktoré by mohlo ovplyvniť bezpečnosť alebo výsledky štúdie,
- s anamnézou nádorového ochorenia (s výnimkou niektorých liečených foriem pri splnení časových kritérií),
- s neliečenou alebo nedostatočne liečenou parazitárnou infekciou,
- aktuálni fajčiari alebo pacienti s anamnézou fajčenia ≥ 10 balíčkorokov, vrátane e-cigariet, či s anamnézou závislosti na alkohole alebo drogách v posledných 12 mesiacoch,
- s aktívnou tuberkulózou alebo liečenou tuberkulózou v posledných 12 mesiacoch,
- s imunodeficienciou vrátane HIV infekcie,
- po veľkom chirurgickom zákroku v posledných 8 týždňoch alebo s plánovanou operáciou,
- s nedávnou klinicky významnou exacerbáciou astmy (do 30 dní pred skríningom),
- tehotné alebo dojčiace ženy.

NMA EVERSANA 2022

Do NMA Eversana 2022 boli zahrnuté štúdie s pacientami vo veku najmenej 12 rokov, ktorí mali astmu nedostatočne kontrolovanú napriek dodržiavaniu maximálne optimalizovanej liečby podľa GINA krok 4 alebo 5, vrátane stredných až vysokých dávok ICS a LABA. Vyradení boli pacienti s miernym priebehom ochorenia, s iným respiračným ochorením ako astma, všetci pacienti mladší ako 12 rokov [30, str. 24]. Ostatné inklúzne a exklúzne kritériá podľa zahrnutých RCTs a hodnotených ukazovateľov zobrazuje Tabuľka 8.

[9] Súčin počtu balíčkov vyfajčených denne a počtu rokov fajčenia

Tabuľka 8: Inklúzne a exklúzne kritériá pre RCTs vstupujúce do NMA Eversana 2022, podľa hodnotených ukazovateľov

	Hodnotené ukazovatele:			
Zahrnuté štúdie v NMA Eversana 2022	**AAER**	**AAER vedúcich k hospitalizácii**	**Zmena oproti východiskovému stavu ACQ-6**	**Zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS**
TEZE	PATHWAY (2017); NAVIGATOR (2020)			SOURCE (2020)
MEPO	MUSCA (2017); MENSA (2014)			SIRIUS (2014)
Inklúzne kritéria	Väčšina RCTs nemala počet eozinofilov v periférnej krvi stanovený ako inklúzne kritérium. Štúdie MUSCA (2017) a MENSA (2014) však vyžadovali hodnotu ≥150 eozinofilov/µl pri skríningu alebo ≥300 eozinofilov/µl počas 1 roka pred zaradením do štúdie.			Štúdia SOURCE (2020) vyžadovala, aby pacienti mali vek ≥ 18 rokov; štúdia SIRIUS (2014) však zahŕňala aj mladších pacientov. Štúdia SIRIUS (2014) vyžadovala, aby účastníci mali počet eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl počas optimalizačnej fázy alebo ≥ 300 eozinofilov/µl počas 1 roka pred zaradením do štúdie.
Exklúzne kritéria	Žiadne rozdiely medzi štúdiami			Žiadne rozdiely medzi štúdiami

Zdroj: [30, str. 49 – 53]

Opis populácie

Klinická štúdia NAVIGATOR

V štúdii NAVIGATOR bolo 1 061 pacientov randomizovaných v pomere 1:1, t. j. do ramena intervencie TEZE 529 pacientov a do ramena PLA 532 pacientov. Z nich skutočne dostalo liečbu v ramene TEZE (n = 528) pacientov a v PLA ramene (n = 531) pacientov a tí boli zahrnutí v analýze účinnosti a bezpečnosti. Východiskové demografické a klinické charakteristiky pacientov boli medzi ramenami štúdie vyvážené ako zobrazuje Obrázok 8.

Obrázok 8: Základné demografické a klinické charakteristiky pacientov na liečbe v štúdii NAVIGATOR

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)	Total (N = 1059)
Age — yr	49.9±16.3	49.0±15.9	49.5±16.1
Male sex — no. (%)	193 (36.6)	194 (36.5)	387 (36.5)
White race — no. (%)†	332 (62.9)	327 (61.6)	659 (62.2)
Body-mass index‡	28.7±7.1	28.3±6.9	28.5±7.0
Dose of inhaled glucocorticoids — no. (%)			
Low	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Medium	131 (24.8)	132 (24.9)	263 (24.8)
High	397 (75.2)	398 (75.0)	795 (75.1)
Use of oral glucocorticoids — no. (%)			
Yes	49 (9.3)	51 (9.6)	100 (9.4)
No	479 (90.7)	480 (90.4)	959 (90.6)
Prebronchodilator FEV_1 — % of predicted normal value	62.8±18.0	62.7±18.0	62.7±18.0
ACQ-6 score§	2.8±0.8	2.8±0.8	2.8±0.8
AQLQ(S)+12 overall score¶			
No. of patients evaluated	527	529	1056
Mean	3.9±1.0	3.9±1.0	3.9±1.0
FENO level			
No. of patients evaluated	522	527	1049
Mean — ppb	41.4±36.3	46.3±44.7	43.8±40.8
Median (range) — ppb	31.0 (5.0–235.0)	30.0 (5.0–265.0)	30.0 (5.0–265.0)
<25 ppb — no. (%)	213 (40.8)	220 (41.7)	433 (41.3)
≥25 ppb — no. (%)	309 (59.2)	307 (58.3)	616 (58.7)
Blood eosinophil count			
Mean — cells/μl	327±293	353±488	340±403
Median (range) — cells/μl	250 (0–3650)	250 (0–8170)	250 (0–8170)
<300 cells/μl — no. (%)	309 (58.5)	309 (58.2)	618 (58.4)
≥300 cells/μl — no. (%)	219 (41.5)	222 (41.8)	441 (41.6)
Serum total IgE — IU/ml			
Mean	515.7±959.8	614.1±1159.5	565.0±1065.2
Median (range)	194.9 (1.5–12,823.2)	196.7 (1.5–9740.9)	195.6 (1.5–12,823.2)

Pozn.: Hodnoty sú uvedené ako priemer ± štandardná odchýlka (SD)
IU – medzinárodná jednotka (z angl. International Unit); ppb – časti na miliardu (z angl. parts per billion).

Zdroj: [32]

Klinická štúdia SOURCE

Východiskové demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdii SOURCE boli medzi ramenami štúdie vyvážené ako zobrazuje Obrázok 9.

Obrázok 9: Základné demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdii SOURCE

	Tezepelumab 210 mg every 4 weeks (n=74)	Placebo (n=76)	Total (n=150)
Mean age (SD), years	53·5 (12·1)	53·4 (11·9)	53·4 (12·0)
Sex			
Female	49 (66%)	45 (59%)	94 (63%)
Male	25 (34%)	31 (41%)	56 (37%)
Race			
White	62 (84%)	64 (84%)	126 (84%)
Black or African American	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Asian	11 (15%)	11 (15%)	22 (15%)
Other	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Mean body-mass index (SD), kg/m²	29·3 (6·7)	29·4 (7·4)	29·4 (7·0)
Mean pre-bronchodilator FEV_1 (SD), L	1·56 (0·50)	1·59 (0·64)	1·58 (0·57)
Mean pre-bronchodilator FEV_1 (SD), % predicted normal	54·3% (18·1)	53·3% (18·4)	53·8% (18·2)
Mean pre-bronchodilator FEV_1/FVC ratio (SD), %	59·7% (13·3)	56·6% (15·7)	58·1% (14·6)
Mean FEV_1 reversibility (SD), %	16·5% (14·9)	13·9% (14·6)	15·2% (14·8)
ACQ-6 score*, mean (SD)	2·48 (1·07)	2·46 (1·03)	2·47 (1·05)
AQLQ(S)+12 overall score†			
Number of participants who had AQLQ(S)+12 data at baseline	74	74	148
Mean (SD)	4·14 (1·18)	4·11 (1·02)	4·13 (1·10)
Weekly mean ASD overall score, mean (SD)‡	1·33 (0·70)	1·25 (0·75)	1·29 (0·73)
Blood eosinophil count, cells per µL			
Mean (SD)	253 (203)	232 (154)	242 (180)
Median (IQR)	215 (100–370)	200 (115–310)	200 (110–340)
Blood eosinophil count			
<150 cells per µL	27 (37%)	24 (32%)	51 (34%)
150–300 cells per µL	19 (26%)	28 (37%)	47 (31%)
≥300 cells per µL	28 (38%)	24 (32%)	52 (35%)
FeNO			
Number of participants who had FeNO data at baseline	68	69	137
Mean (SD), ppb	38·7 (40·8)	42·4 (37·4)	40·5 (39·1)
Median (IQR), ppb	26·0 (16·0–48·0)	28·0 (17·0–47·0)	27·0 (16·0–47·0)
FeNO			
<25 ppb	32 (47%)	26 (38%)	58 (42%)
≥25 ppb	36 (53%)	43 (62%)	79 (58%)
Serum total IgE, IU/mL			
Mean (SD)	298·7 (576·3)	300·9 (521·4)	299·8 (547·1)
Median (IQR)	109·4 (32·3–278·9)	122·7 (39·4–304·8)	109·7 (35·8–285·6)
Perennial allergen-specific IgE status (fluoroenzyme immunoassay)			
Any positive status	25 (34%)	34 (45%)	59 (39%)
All negative status	44 (60%)	39 (51%)	83 (55%)
Unknown status	5 (7%)	3 (4%)	8 (5%)
Comorbid medical history			
Chronic sinusitis	24 (32%)	24 (32%)	48 (32%)
Nasal polyps	17 (23%)	18 (24%)	35 (23%)
Rhinitis	42 (57%)	44 (58%)	86 (57%)

(Table 1 continues on next page)

	Tezepelumab 210 mg every 4 weeks (n=74)	Placebo (n=76)	Total (n=150)
(Continued from previous page)			
Inhaled corticosteroid use			
Yes	74 (100%)	76 (100%)	150 (100%)
Oral corticosteroid use			
Yes	74 (100%)	76 (100%)	150 (100%)
Daily oral corticosteroid dose at study entry, mg			
Mean (SD)	12·6 (4·9)	13·4 (6·4)	13·0 (5·7)
Median (IQR)	10·0 (10·0–15·0)	10·0 (10·0–15·0)	10·0 (10·0–15·0)
Daily oral corticosteroid dose at baseline (optimised dose at randomisation), mg			
Mean (SD)	11·1 (5·0)	11·5 (6·0)	11·3 (5·5)
Median (IQR)	10·0 (7·5–10·0)	10·0 (7·5–10·0)	10·0 (7·5–10·0)
Daily oral corticosteroid dose at baseline (optimised dose at randomisation)			
7·5 mg	30 (41%)	33 (43%)	63 (42%)
9 mg	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
10 mg	26 (35%)	23 (30%)	49 (33%)
12·5 mg	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
15 mg	7 (10%)	8 (11%)	15 (10%)
20 mg	7 (10%)	6 (8%)	13 (9%)
25 mg	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
30 mg	1 (1%)	4 (5%)	5 (3%)
LABA use			
Any LABA use	74 (100%)	76 (100%)	150 (100%)
Fixed-dose LABA use in combination with inhaled corticosteroid use	70 (95%)	71 (93%)	141 (94%)
Additional maintenance treatments (in addition to inhaled corticosteroid)			
LAMA	34 (46%)	40 (53%)	74 (49%)
LTRA	30 (41%)	36 (47%)	66 (44%)
Previously given biologics§	36 (49%)	30 (39%)	66 (44%)

Data are n (%), unless otherwise specified. ACQ-6=Asthma Control Questionnaire-6. AQLQ(S)+12=Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised) for patients aged 12 years and older. ASD=Asthma Symptom Diary. FeNO=fractional exhaled nitric oxide. FVC=forced vital capacity. LABA=long-acting β_2-agonist. LAMA=long-acting muscarinic antagonist. LTRA=leukotriene receptor antagonist. ppb=parts per billion. *ACQ-6 score ranges from 0 (no impairment) to 6 (maximum impairment), with lower scores indicating better disease control; scores higher than 1·5 indicate inadequately controlled asthma and scores lower than 0·75 indicate well-controlled asthma. †AQLQ(S)+12 score ranges from 1 (maximum impairment) to 7 (no impairment), with higher scores indicating better health-related quality of life. ‡Weekly mean ASD overall score (reflecting daytime severity, daytime frequency, and night-time severity) ranges from 0 (no symptoms) to 4 (worst possible symptoms). §Or participated in clinical trials of biologics; the last dose of treatment with another biologic must have been more than 4 months or five half-lives before screening.

Table 1: **Characteristics of participants at baseline**

Pozn.: Pozn.: Hodnoty sú uvedené ako priemer ± štandardná odchýlka (SD), Údaje sú uvedené ako n (%), pokiaľ nie je uvedené inak.

Zdroj: [33]

NMA EVERSANA 2022

Charakteristiky populácií jednotlivých RCTs zahrnutých do NMA Eversana 2022 pre TEZE zobrazuje Obrázok 10, pre MEPO Obrázok 11.

Obrázok 10: Charakteristika populácií jednotlivých RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre TEZE

Treatment	Study (year)	Study Population	Age	Weight	Blood eosinophils (cells/µL)	Asthma duration (years)	Treatment	ACQ score	Prick test	IgE levels
Tezepelumab	PATHWAY (2017)[12]	Uncontrolled asthma	18-75	≥40 kg	NR	NR	Medium-high ICS+LABA	≥1.5	NR	NR
	NAVIGATOR (2020)[13]	Severe uncontrolled asthma	12-80	NR	NR	NR	(i) Medium-high ICS+LABA for 12 m (ii) ≥ 500 µg fluticasone equivalent daily for ≥3 m. (iii) ≥ 1 additional controller for ≥3 m	≥1.5	NR	NR
	SOURCE (2020)[14]	OCS-dependent asthma	18-80	- - - ≥40 kg	NR	- - - ≥1	(i) Medium or high-dose ICS for ≥ 12 months. (ii) LABA + high dose ICS (>500µg fluticasone equivalent) for ≥ 3 months. (iii) Additional maintenance controllers are allowed according to standard practice of care. The use of these medications must be documented for at least 3 m. (iv) OCS for ≥ 6 m prior to screening and on a stable dose of between ≥ 7.5 to ≤ 30mg (prednisolone equivalent) daily for ≥ 1 m	NR	NR	NR

Svetlozelená farba označuje, že štúdie boli porovnateľné, zatiaľ čo červená farba označuje výrazné rozdiely medzi štúdiami. BDP – beklometazón dipropionát; DPI – práškový inhalátor (z angl. dry powder inhaler); m – mesiace; NR – nehlásené (z angl. not reported); RAST – rádioalergosorbentový test;

Zdroj: [30]

Obrázok 11: Charakteristika populácií jednotlivých RCTs zahrnutých v NMA Eversana 2022 pre MEPO

Treatment	Study (year)	Study Population	Age	Weight	Blood eosinophils (cells/µL)	Asthma duration (years)	Treatment	ACQ score	Prick test	IgE levels
Mepolizumab	MENSA (2014) [20]	Severe eosinophilic asthma	12-82	≥45 kg	≥150 at screening or ≥300 during the 1 year before screening	NR	(i) ≥ 880 µg/day fluticasone equivalent for ≥ 12 m. And (ii) current additional controller medication for ≥ 3 m, or having used and failed it for ≥ 3 successive m	NR	NR	NR
	MUSCA (2017)[19]	Severe eosinophilic asthma	≥12	NR	≥150 at screening or ≥300 during the 1 year before screening	NR	(i) ≥ 880 µg of fluticasone in the prior 12 m + controller for ≥ 3 m. For ICS-LABA: the local highest dose will meet criterion. For 12-17 y/o: ≥ 440 µg/day. For ICS-LABA: the local mid-strength dose will meet criterion.	NR	NR	NR
	SIRIUS (2014)[21]	OCS-dependent asthma	≥12	NR	≥150 during optimization phase or ≥300 during the 1 year before screening	NR	Previous 6 months: (i) 5 to 35 mg/day of prednisone equivalent (stable dose for ≥ 4 w) and (ii) ≥ 880 µg/day fluticasone equivalent (≥ 440 for 12-17 y/o). (iii) Current additional controller medication for ≥ 3 m, or having used and failed it for ≥ 3 successive m in the prior 12 m	NR	NR	NR

Vysvetlivky pozri Obrázok 10

Zdroj: [30]

4.1.4 Čas analýzy dát

Štúdia NAVIGATOR je ukončená (čas zberu údajov – 29.10.2020). Účinnosť a bezpečnosť liečby boli hodnotené po 52 týždňoch liečby [1, 32].

Štúdia SOURCE je ukončená (čas zberu údajov – 18.11.2020). Účinnosť a bezpečnosť liečby boli hodnotené po 48 týždňoch liečby [1, 33].

NMA EVERSANA 2022 obsahuje najnovšie relevantné dáta pre výsledky účinnosti. Účinnosť liečby bola v zahrnutých RCTs hodnotená v rôznych časových bodoch, spravidla na konci trvania jednotlivých štúdií, v rozmedzí od 12. do 52. týždňa liečby [30].

4.2. Výsledky účinnosti

Pre komparátor SoC uvádzame relevantné výsledky z klinických štúdií NAVIGATOR a SOURCE, pričom pre potreby hodnotenia sú relevantné najmä výsledky subpopulácie pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl a FeNO ≥ 25 ppb, ktoré najviac zodpovedajú celej populácii definovanej v navrhovanom IO TEZE. Výsledky pre subpopuláciu pacientov s FeNO ≥ 25 ppb boli dodané DR v odpovedi na výzvu č. 2. Štúdiu NAVIGATOR považujeme za primárny dôkaz pre ukazovatele AAER a AAER vedúcich k hospitalizácii. Štúdiu SOURCE považujeme za primárny dôkaz pre ukazovateľ redukcia OCS.

Pre komparátor MEPO uvádzame výsledky z NMA Eversana 2022, ktoré sú reportované pre populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention To Treat), a v rámci analýzy podskupín pre podskupinu pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi, pre ktorú je MEPO relevantným komparátorom na základe jeho IO.

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

V predložených klinických štúdiách NAVIGATOR, SOURCE a rovnako v NMA Eversana 2022 nebola mortalita reportovaná.

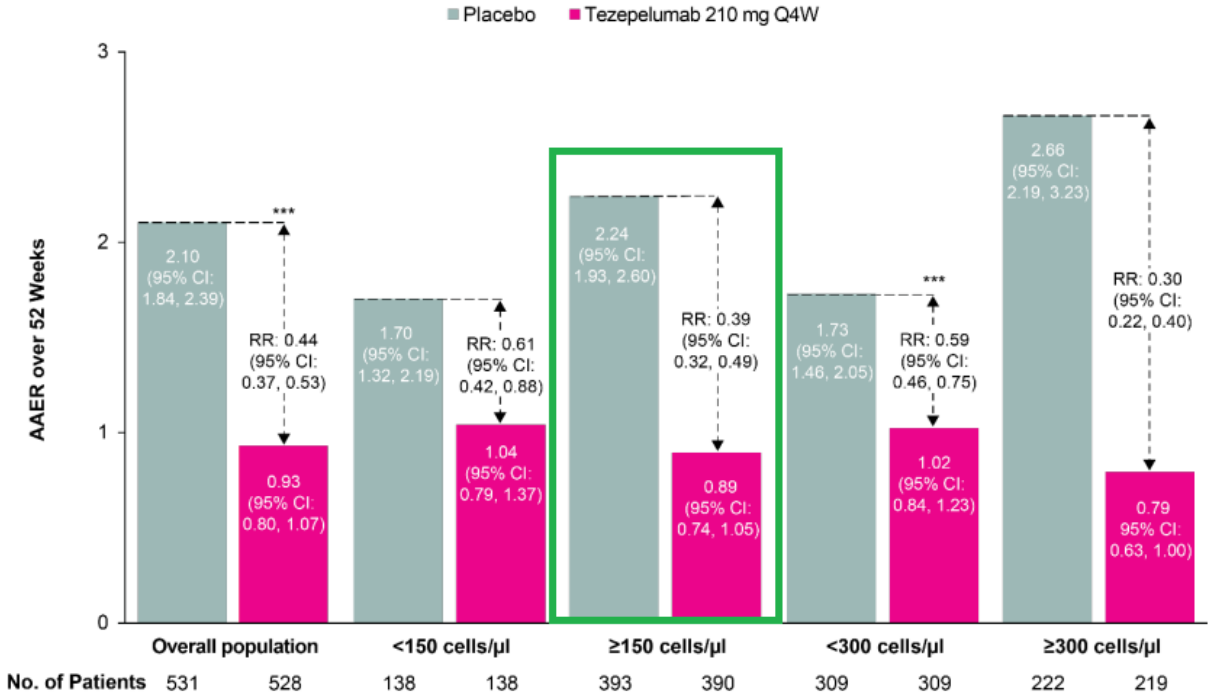
4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

AAER

Klinická štúdia NAVIGATOR

AAER bol primárny cieľový ukazovateľ štúdie NAVIGATOR. Výsledky podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi zobrazuje Obrázok 12.

Obrázok 12: AAER počas 52 týždňov podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi v štúdii NAVIGATOR



*Pozn.1: ***P < 0,001*

Pozn.2: . Zelené zvýraznenie označuje výsledky pre relevantnú subpopuláciu pacientov s ≥150 eozinofilmi/µl

CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence interval); Q4W – každé 4 týždne (z angl. every 4 weeks); RR – pomer mier výskytu udalosti (z angl. rate ratio).

Zdroj: [32]

V rámci subpopulácie pacientov s FeNO ≥ 25 ppb bol RR výskytu AAER v ramene TEZE v porovnaní s SoC na úrovni [redacted] počas 52 týždňov.

Klinická štúdia SOURCE

AAER bola sekundárnym ukazovateľom v štúdii SOURCE. V ramene TEZE bola AAER 1,38 (95 % CI: 0,98 – 1,95) počas 48 týždňov v porovnaní s 2,00 (95 % CI: 1,46 – 2,74) v PLA ramene. RR medzi ramenami bol 0,69 (95 % CI: 0,44 – 1,09). Pri rozdelení pacientov podľa východiskového počtu eozinofilov v krvi bol RR 0,43 (95 % CI: 0,24 – 0,76) u pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl [33].

Výsledky ukazovateľa AAER pre subpopuláciu pacientov s FeNO ≥ 25 ppb zo štúdie SOURCE nie sú dostupné.

NMA EVERSANA 2022

Výsledky NMA Eversana 2022 v AAER pri porovnaní TEZE voči MEPO v ITT populácii zobrazuje Obrázok 13.

Obrázok 13: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER v ITT populácii

[redacted]

Párové porovnania sú prezentované vo forme pomerov mier (tzv. rate ratios) a 95 % CrI. Hodnoty menšie ako 1 indikujú väčší prínos pre liečbu v stĺpci.
Pozn. : Ružová farba označuje štatisticky významné rozdiely medzi liečbami. Zelené zvýraznenie označuje porovnanie TEZE voči MEPO.
M – mepolizumab; PBO – placebo, Q4W – každé 4 týždne

Zdroj: [30]

Analýza podskupín pre AAER:

Výsledky NMA Eversana 2022 v AAER v porovnaní TEZE s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi zobrazuje Obrázok 14.

Obrázok 14: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi

[redacted]

Vysvetlivky pozri Obrázok 13

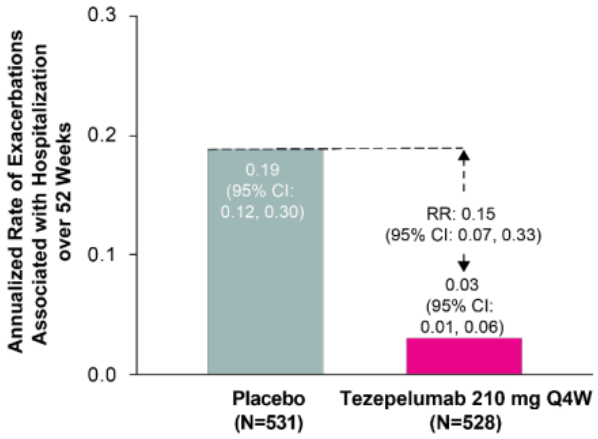
Zdroj: [30]

AAER vedúcich k hospitalizácii

Klinická štúdia NAVIGATOR

AAER vedúcich k hospitalizácii bol sekundárny cieľový ukazovateľ v štúdii NAVIGATOR. Výsledky zobrazuje Obrázok 15.

Obrázok 15: AAER vedúcich k hospitalizácii počas 52 týždňov v štúdii NAVIGATOR v ITT populácii



CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence interval); Q4W – každé 4 týždne ;

Zdroj: [32]

Výsledky pre subpopuláciu pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl zo štúdie NAVIGATOR nie sú dostupné.

V rámci subpopulácie pacientov s FeNO ≥ 25 ppb liečenej TEZE boli DR v odpovedi na výzvu č. 2 dodané len zlúčené údaje zo štúdie NAVIGATOR a štúdie fázy IIb PATHWAY [31]. RR výskytu AAER vedúcich k hospitalizácii v porovnaní s SoC bol na úrovni [redacted] počas 52 týždňov.

Klinická štúdia SOURCE
AAER vedúcich k hospitalizácii nebolo v štúdii SOURCE hodnotené [33].

NMA EVERSANA 2022
Výsledky NMA Eversana 2022 v AAER vedúcich k hospitalizácii v porovnaní TEZE voči MEPO v ITT populácii zobrazuje Obrázok 16.

Obrázok 16: Výsledky NMA Eversana 2022 pre AAER vedúcich k hospitalizácii v ITT



Vysvetlivky pozri Obrázok 13

Zdroj: [30]

Analýza podskupín pre AAER vedúcich k hospitalizácii:
Pre AAER vedúcich k hospitalizácii neboli v NMA Eversana 2022 vykonané žiadne analýzy podskupín z dôvodu nedostatku dostupných údajov.

Zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS

Klinická štúdia NAVIGATOR
Zmena oproti východiskovej hodnote v dávke OCS nebola v štúdii NAVIGATOR hodnotená.

Klinická štúdia SOURCE
Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie SOURCE bola zmena oproti východiskovej hodnote v dennej dávke OCS pri zachovaní kontroly astmy. Výsledky kategorizovaného zníženia dávky OCS v ITT populácii v 48. týždni zobrazuje Obrázok 17.

Obrázok 17: Kategorizované percentuálne zníženie dennej dávky OCS v 48. týždni v štúdii SOURCEv ITT populácii

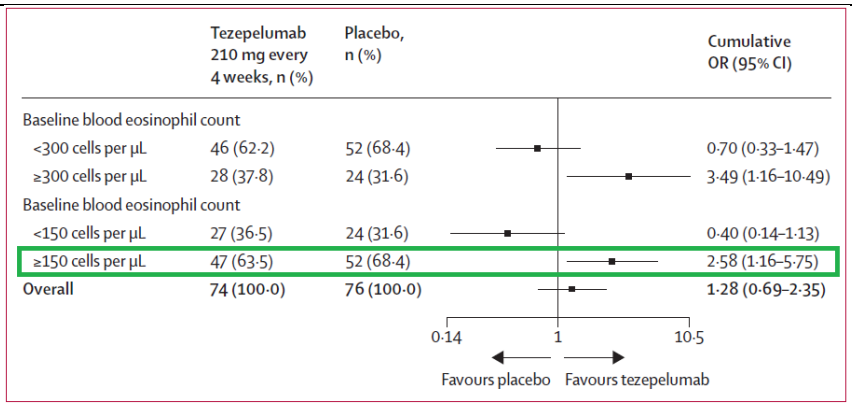
	Tezepelumab 210 mg every 4 weeks (n=74)	Placebo (n=76)	OR (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Categorised percentage reduction from baseline in the daily oral corticosteroid dose at week 48 while not losing asthma control	NA	NA	1·28 (0·69–2·35)*	0·43
90–100%	40 (54%)	35 (46%)	NA	NA
75–<90%	5 (7%)	4 (5%)	NA	NA
50–<75%	10 (14%)	14 (18%)	NA	NA
0–<50%	5 (7%)	9 (12%)	NA	NA
No change or any increase	14 (19%)	14 (18%)	NA	NA

Pozn.: Výsledky sú uvedené ako n (%), pokiaľ nie je uvedené inak. Primárny cieľový ukazovateľ bol analyzovaný pomocou modelu proporčných šancí, pričom ako závislá premenná boli použité usporiadaní kategórie percentuálneho zníženia dávky v 48. týždni. Do modelu boli ako kovariáty zahrnuté liečba, región a východisková dávka OCS.
OR – pomer šancí (z angl. Odds ratio)

Zdroj: [33]

Výsledky podľa východiskového počtu eozinofilov zobrazuje Obrázok 18.

Obrázok 18: Kategorizované zníženie dávky OCS ako kumulatívne pomery šancí (OR) podľa východiskového počtu eozinofilov v štúdii SOURCE



Vysvetlivky pozri Obrázok 17.
Pozn.1: Do modelu boli ako kovariáty zahrnuté liečba, región, východisková dávka OCS, podskupina podľa eozinofilov a interakcia liečby s podskupinou podľa eozinofilov.
Pozn.2: Zelené zvýraznenie označuje výsledky pre relevantnú subpopuláciu pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl

Zdroj: [33]

Zmena dennej dávky OCS voči východiskovej hodnote počas 48 týždňov v subpopulácii pacientov s FeNO ≥ 25 ppb v štúdii SOURCE, ktorá je vyjadrená ako kumulatívny pomer šancí (OR, z angl. Odds Ratio) medzi ramenami TEZE a SoC, predstavuje [redacted].

NMA EVERSANA 2022

Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥ 50 %, ≥ 75 % alebo ≥ 90 % v porovnaní TEZE voči MEPO v ITT populácii zobrazuje Obrázok 19.

Obrázok 19: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥ 50 %, ≥ 75 % alebo ≥ 90 % v ITT populácii

[redacted]

Vysvetlivky pozri Obrázok 13

Zdroj: [30]

Analýza podskupín pre zmenu oproti východiskovému stavu v dávke OCS :

Výsledky NMA Eversana 2022 TEZE v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥ 50 %, ≥ 75 % alebo ≥ 90 % v porovnaní TEZE s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi zobrazuje Obrázok 20.

Obrázok 20: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥50 %, ≥75 % alebo ≥90 % v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi



Vysvetlivky pozri Obrázok 13

Zdroj: [30]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Zmena skóre ACQ-6 dotazníka oproti východiskovému stavu

Klinická štúdia NAVIGATOR

Zmeny od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v kvalite života a kontrola astmy v štúdii NAVIGATOR zobrazujú Obrázok 21 a Obrázok 22.

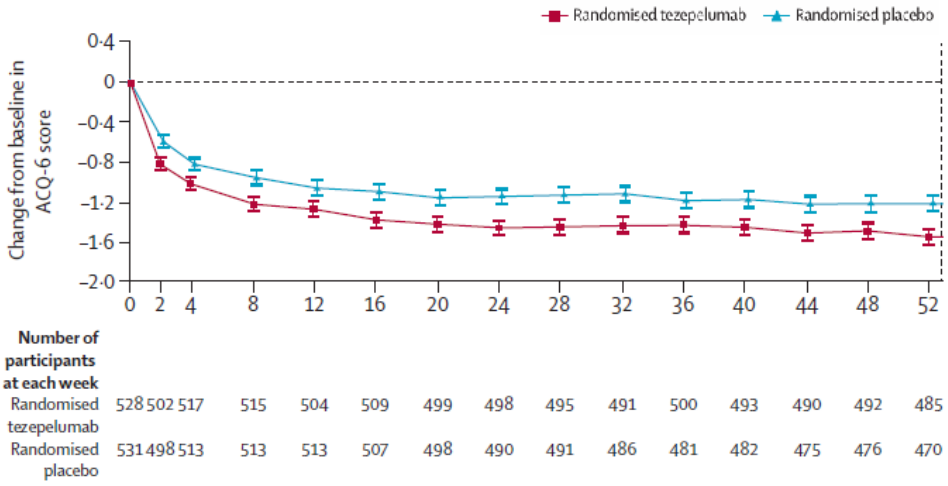
Obrázok 21: Celková zmena skóre ACQ-6 dotazníka v čase od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR

Variable	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)
ACQ-6 score		
Mean at baseline	2.8±0.8	2.8±0.8
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	528	531
Least-squares mean	−1.55±0.05	−1.22±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	−0.33 (−0.46 to −0.20)	

Pozn.: Údaje sú získané metódou priemerov najmenších štvorcov (z angl. least squares means) s 95 % CI. Údaje vychádzajú z modelu opakovaných meraní po viacnásobnej imputácii (pričítaniu) chýbajúcich hodnôt za predpokladu, že údaje chýbajú náhodne. Do modelu boli zahrnuté faktory ako liečba, návšteva lekára, región, vek (adolescenti alebo dospelí) a efekt interakcie liečby s návštevou.

Zdroj: [32]

Obrázok 22: Zmena skóre ACQ-6 od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR, (časový priebeh)



Vysvetlivky pozri Obrázok 21

Zdroj: [42]

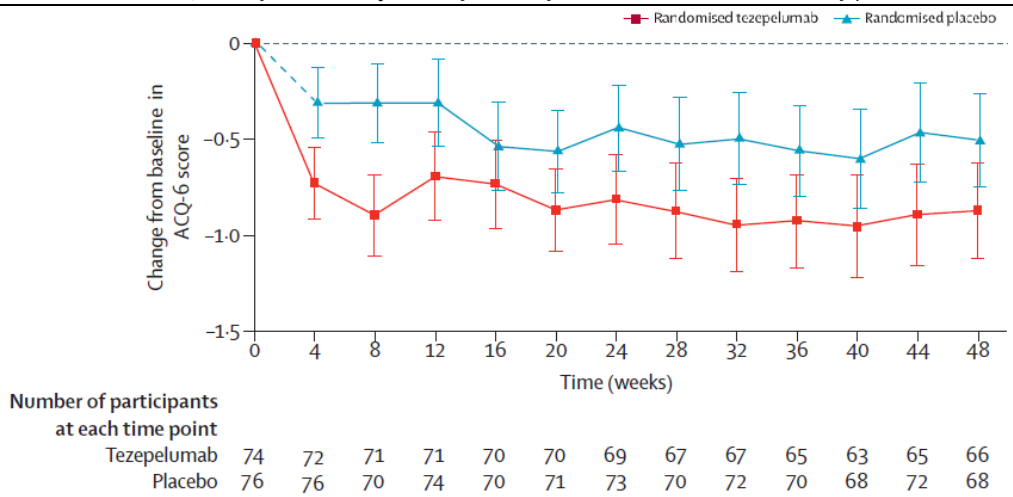
Rozdiel zmeny skóre ACQ-6 od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v rámci subpopulácie pacientov s východiskový počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl v štúdii NAVIGATOR, ktorá je získaná metódou priemerov najmenších štvorcov (LSM, z angl. Least Squares Means), medzi ramenami TEZE a SoC predstavuje [redacted].

V subpopulácii pacientov s FeNO ≥ 25 ppb bol rozdiel zmeny skóre od východiskovej hodnoty do 52. týždňa medzi ramenami [redacted]

Klinická štúdia SOURCE

V štúdii SOURCE bolo skóre ACQ-6 hodnotené ako zmena od východiskovej hodnoty do 48. týždňa, pričom výsledky zobrazuje Obrázok 23.

Obrázok 23: Zmena skóre ACQ-6 od východiskovej hodnoty do 48. týždňa v štúdii SOURCE, (časový priebeh)



Vysvetlivky pozri Obrázok 21;

Pozn.: Do analýzy boli zahrnutí všetci pacienti s aspoň jednou hodnotou zmeny oproti východiskovej hodnote v aspoň jednom časovom bode. Uvedené počty pacientov predstavujú pacientov s dostupnými údajmi v danom časovom bode.

Zdroj: [33]

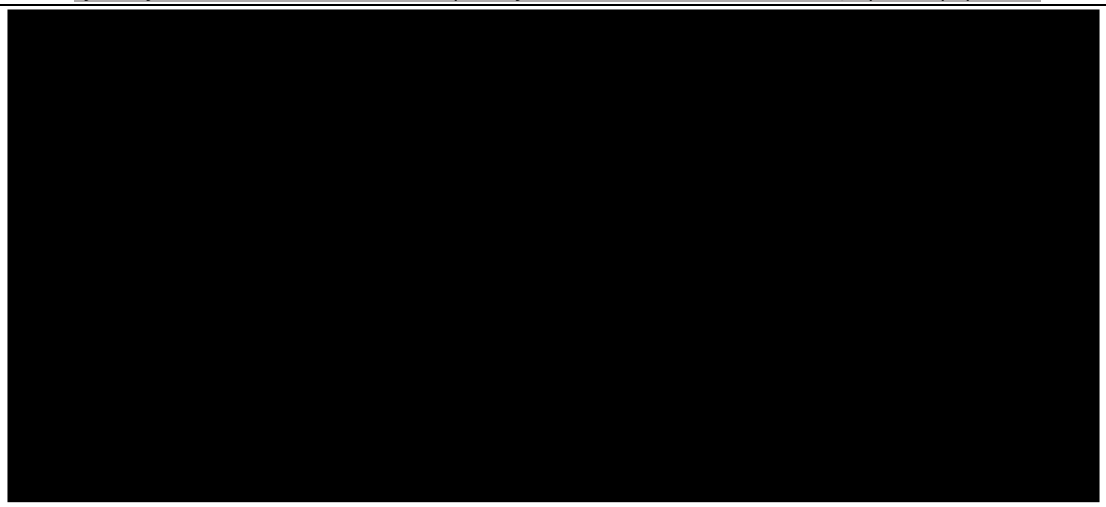
Rozdiel zmeny skóre ACQ-6 v čase od východiskovej hodnoty do 48. týždňa medzi ramenami TEZE a SoC bol −0,37 (95 % CI: −0,71 až −0,02) [33].

Výsledky pre subpopulácie pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl a s FeNO ≥ 25 ppb v ukazovateli ACQ-6 so štúdie SOURCE nie sú k dispozícii.

NMA EVERSANA 2022

Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre podľa dotazníka ACQ-6 v porovnaní TEZE voči MEPO v ITT populácii zobrazuje Obrázok 24.

Obrázok 24: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre ACQ-6 pre ITT populáciu



Pozn. 1: Zmena skóre je uvádzaná ako priemerný rozdiel s 95 % CrI.
Pozn. 2: Ružová farba označuje štatisticky významné rozdiely medzi liečbami. Zelené zvýraznenie označuje porovnanie TEZE voči MEPO.
M – mepolizumab; PBO – placebo, Q4W – každé 4 týždne

Zdroj: [30]

Analýza podskupín v zmene oproti východiskovému stavu v skóre podľa dotazníka ACQ-6:
Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre podľa dotazníka ACQ-6 v porovnaní TEZE s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi zobrazuje Obrázok 25.

Obrázok 25: Výsledky NMA Eversana 2022 v zmene oproti východiskovému stavu v skóre ACQ-6 v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi



Vysvetlivky pozri Obrázok 24

Zdroj: [30]

Zmena celkového skóre EQ-5D-5L dotazníka oproti východiskovej hodnote
Výsledky kvality života merané dotazníkom EQ-5D-5L v štúdiách SOURCE a NAVIGATOR neboli pre potreby hodnotenia k dispozícii. V NMA EVERSANA 2022 nebola zmena celkového skóre EQ-5D-5L dotazníka hodnotená.

Zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 dotazníka oproti východiskovej hodnote

Klinická štúdia NAVIGATOR
Zmeny od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v skóre AQLQ(S)+12 zobrazuje Obrázok 26.

Obrázok 26: Zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 dotazníka v čase od východiskovej hodnoty do 52. týždňa v štúdii NAVIGATOR

Variable	Tezepelumab (N = 528)	Placebo (N = 531)
AQLQ(S)+12 overall score		
Mean at baseline	3.9±1.0	3.9±1.0
Change from baseline at wk 52		
No. of patients evaluated	527	529
Least-squares mean	1.49±0.05	1.15±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	0.34 (0.20 to 0.47)	

Vysvetlivky pozri Obrázok 21.

Zdroj: [32]

Výsledky pre subpopulácie pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl a s FeNO ≥ 25 ppb v ukazovateli AQLQ(S)+12 so štúdie NAVIGATOR nie sú k dispozícii.

Klinická štúdia SOURCE
V štúdii SOURCE bola zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 v 48. týždni 0,94 v ramene TEZE a 0,58 v ramene PLA (rozdiel priemerov najmenších štvorcov 0,36; 95 % CI: 0,01 – 0,70) [33].

Výsledky pre subpopulácie pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl a s FeNO ≥ 25 ppb v ukazovateli AQLQ(S)+12 so štúdie SOURCE nie sú k dispozícii.

NMA EVERSANA 2022
V NMA EVERSANA 2022 nebola zmena celkového skóre AQLQ(S)+12 dotazníka hodnotená.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia pre hodnotenie bezpečnosti. Za najrelevantnejší zdroj dôkazov o bezpečnosti pre porovnanie TEZE voči SoC považujeme štúdiu DESTINATION [42], ktorá nadväzuje na štúdie NAVIGATOR a SOURCE a poskytuje údaje o dlhodobej bezpečnosti TEZE. Z tohto dôvodu nie sú výsledky bezpečnosti prezentované samostatne pre jednotlivé štúdie, ale sú hodnotené spoločne na základe dlhodobej analýzy. Pre porovnanie TEZE voči MEPO využívame výsledky NMA Ando et al. 2022 [41].

Tabuľka 9: Prehľad relevantných klinických štúdií pre porovnanie bezpečnosti

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Zdroj
NCT03706079	DESTINATION	TEZE 210 mg Q4W	PLA	951 (713 : 238)	ukončená	[42]

NCT – identifikačné číslo národnej klinickej štúdie v databáze ClinicalTrials (z angl. National clinical trial) platiny;

Tabuľka 10: Prehľad použitých nepriamych porovnaní pre porovnanie bezpečnosti

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Zdroj
NMA Ando et al. 2022	TEZE 210 mg Q4W vs. MEPO 100 mg Q4W BENRA 30 mg Q8W DUPI 300 mg Q2W	26. február 2022	publikovaný vedecký článok bez externého financovania	[41]

Základná charakteristika štúdií

Klinická štúdia DESTINATION [42]

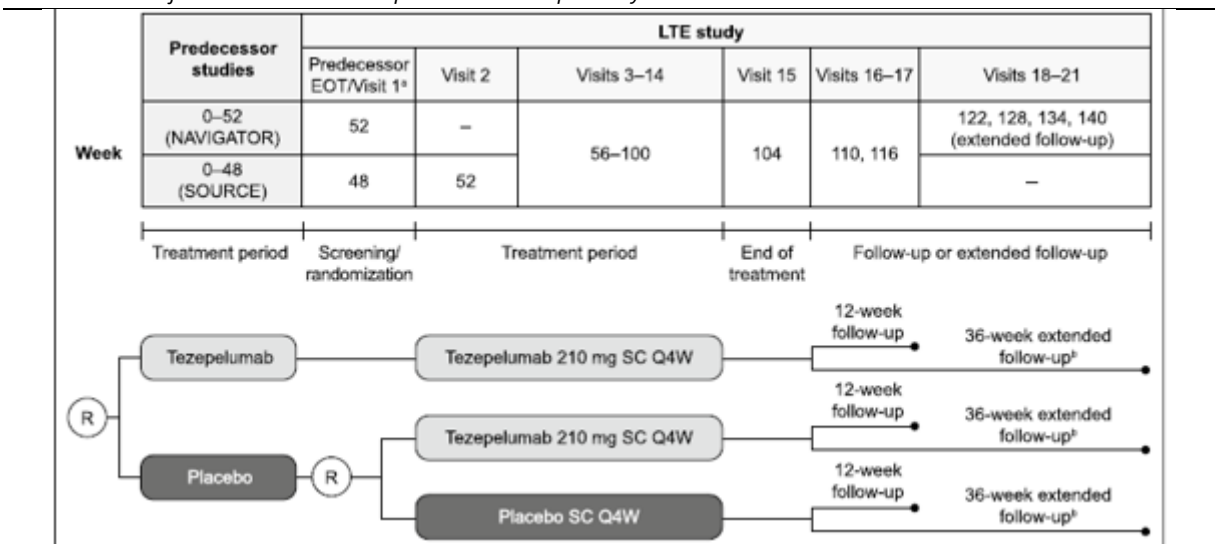
Štúdia DESTINATION (NCT03706079) je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, dlhodobá extenzná štúdia fázy III nadväzujúca na pôvodné štúdie NAVIGATOR a SOURCE, ktorá hodnotila dlhodobú bezpečnosť a účinnosť TEZE u pacientov s ťažkou nekontrolovanou astmou. Štúdia zahŕňala pacientov vo veku 12 až 80 rokov, ktorí dokončili liečbu v jednej z pôvodných štúdií a spĺňali kritériá pre pokračovanie v extenzii.

Pacienti pôvodne liečení TEZE pokračovali v liečbe TEZE 210 mg subkutánne každé 4 týždne (Q4W), zatiaľ čo pacienti pôvodne liečení PLA boli opätovne randomizovaní v pomere 1 : 1 na pokračovanie PLA alebo prechod na TEZE. Populácia pre analýzu bezpečnosti zahŕňala všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej liečby v jednej z pôvodných štúdií [43 (str. 97)]. Pre primárnu analýzu boli pre rameno TEZE braní do úvahy len pacienti, ktorí aj v pôvodnej štúdii užívali TEZE a pre rameno PLA len pacienti, ktorí aj v pôvodnej štúdii užívali PLA [43 (str. 98)]. Všetci pacienti pokračovali súbežne v štandardnej liečbe astmy vrátane ICS a ďalších kontrolných liekov s alebo bez OCS.

Po ukončení celkového 104-týždňového obdobia liečby nasledovalo 12-týždňové obdobie sledovania bez liečby (tzv. follow-up) pre pacientov pôvodne zo štúdie SOURCE a pre pacientov pôvodne zo štúdie NAVIGATOR bolo možné vstúpiť buď do 12-týždňového obdobia sledovania, alebo do 36-týždňového predĺženého obdobia sledovania.

Dizajn štúdie DESTINATION zobrazuje Obrázok 27.

Obrázok 27: Dizajn štúdie DESTINATION pre účastníkov z pôvodných štúdií NAVIGATOR a SOURCE



Zdroj: [prevzaté z 1]

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťami AstraZeneca a Amgen.

Inklúzne a exklúzne kritériá:
Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí dokončili liečbu v štúdii NAVIGATOR alebo SOURCE, absolvovali záverečnú návštevu pôvodnej štúdie a mali primeranú adherenciu k liečbe. Ženy vo fertilnom veku museli používať účinnú antikoncepciu a mať negatívny tehotenský test.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s iným klinicky významným pľúcnym ochorením než astma, s nestabilným závažným ochorením, klinicky významnými patologickými nálezmi počas pôvodnej štúdie alebo so stavmi, ktoré mohli ovplyvniť bezpečnosť pacienta alebo interpretáciu výsledkov štúdie.

Opis populácie:
Do štúdie DESTINATION bolo randomizovaných 951 pacientov (827 zo štúdie NAVIGATOR a 124 zo štúdie SOURCE). Východiskové demografické a klinické charakteristiky pacientov boli medzi ramenami vyvážené. Keďže DESTINATION predstavovala pokračovanie štúdií NAVIGATOR a SOURCE, základné charakteristiky populácie zodpovedajú populáciám opísaným v týchto štúdiách (pozri Obrázok 8 a Obrázok 9).

Čas analýzy dát:
Štúdia DESTINATION je ukončená. Bezpečnosť liečby bola hodnotená po 104-týždňovom období od začiatku pôvodných štúdií NAVIGATOR (52 týždňov liečby) a SOURCE (48 týždňov liečby) až do ukončenia liečby v štúdii DESTINATION (ďalších 52 týždňov pre pacientov zo štúdie NAVIGATOR a 56 týždňov pre pacientov zo štúdie SOURCE).

NMA Ando et al. 2022 [41]
Pre MEPO DR na doplnenie údajov o bezpečnosti použil NMA Ando et al. 2022, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť TEZE v porovnaní s ďalšími biologickými liečbami, konkrétne DUPI, MEPO, BENRA používanými pri ťažkej astme.

Analýza vychádzala zo systematického prehľadu literatúry realizovaného v štyroch databázach (PubMed, EMBASE, Cochrane Library a SCOPUS) za obdobie od roku 1946 do 26. júla 2021. Vyhľadávanie bolo vykonané podľa odporúčaní PRISMA a PRISMA-NMA.

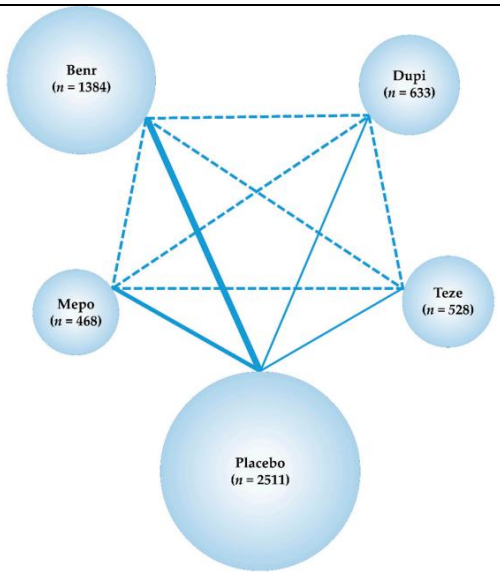
Do NMA boli zaradené RCTs štúdie fázy III alebo IIIb hodnotiace biologickú liečbu u pacientov vo veku ≥ 12 rokov s nedostatočne kontrolovanou astmou napriek liečbe strednými až vysokými dávkami ICS.
Do siete bolo zahrnutých 8 RCTs:

- MENSA a MUSCA (MEPO vs. PLA),
- SIROCCO, CALIMA, SOLANA a ANDHI (BENRA vs. PLA),
- LIBERTY ASTHMA QUEST (DUPI vs. PLA),
- NAVIGATOR (TEZE vs. PLA).

Celkovo bolo analyzovaných 5 524 pacientov (pre PLA: 2 511; MEPO: 468; BENRA: 1 384; DUPI: 633 a TEZE: 528) zo zahrnutých štúdií.

Sieť dôkazov bola založená na nepriamom porovnaní ukotvenom prostredníctvom spoločného PLA ramena, keďže priame (tzv. head-to-head) porovnania medzi jednotlivými biologickými liečbami neboli dostupné. Sieťový diagram zdrojov údajov zobrazuje Obrázok 28.

Obrázok 28: Sieťový diagram NMA Ando et al. 2022



Benr – benralizumab; Dupi – dupilumab; Mepo – mepolizumab; n – počet účastníkov v jednotlivých liečebných ramenách;

Zdroj: [41]

Štatistická analýza bola realizovaná v bayesovskom rámci NMA. Primárne hodnotené ukazovatele bezpečnosti boli:

- výskyt akýchkoľvek nežiaducich udalosti (AE, z angl. Adverse Events)

V rámci analýzy bezpečnosti sa hodnotil výskyt akýchkoľvek AEs medzi jednotlivými biologickými liečbami a PLA, pre ktoré boli vypočítané príslušné OR s 95 % CrI. Výsledky boli reportované pre ITT populáciu pacientov. Z dôvodu nedostatočných dostupných údajov nebolo možné porovnať výskyt akýchkoľvek AEs v rámci analýz podskupín podľa počtu eozinofilov v periférnej krvi alebo hladín FeNO medzi jednotlivými dvojicami liečby, ako uvádzajú autori.

Čas analýzy dát:
V NMA Ando et al. 2022 boli ukazovatele bezpečnosti pre štúdiu MENSA hodnotené v 32 týždňoch, MUSCA v 24 týždňoch a v štúdii NAVIGATOR v 52 týždňoch [41].

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event**, AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [44] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou[41, 43].

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [44] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenou úchylkou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Ukončenie liečby v dôsledku AE alebo smrti.

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (AESI, z angl. AE of Special Interest) sú nežiaduce udalosti vedeckého a medicínskeho významu, ktoré prispievajú k lepšiemu pochopeniu skúmaného lieku. AESI môžu byť závažné aj nezávažné. V štúdii DESTINATION sa podľa protokolu sledovali anafylaktické reakcie; imunitne sprostredkované ochorenia (hypersenzitívne reakcie typu III); malignity; helmintové infekcie; závažné infekcie; reakcie v mieste vpichu; oportunistické infekcie; Guillainov-Barrého syndróm a adrenálna kríza [43].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Klinická štúdia DESTINATION

Výsledky výskytu AE počas liečby zo štúdie DESTINATION v jednotlivých liečebných ramenách zobrazuje Obrázok 29.

Obrázok 29: Výskyt akýchkoľvek AEs počas liečby a najčastejšie AE v štúdi DESTINATION

	NAVIGATOR randomised tezepelumab (n=528)	NAVIGATOR randomised placebo (n=531)	SOURCE randomised tezepelumab (n=74)	SOURCE randomised placebo (n=76)
Total time at risk across all participants, years	917·0	699·0	129·4	100·0
Any adverse event				
n	455 (86%)	438 (83%)	61 (82%)	70 (92%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	49·62 (45·16–54·39)	62·66 (56·93–68·81)	47·15 (36·06–60·56)	69·97 (54·54–88·40)
Any adverse event resulting in death				
n	7 (1%)	1 (<1%)	2 (3%)	0
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	0·76 (0·31–1·57)	0·14 (0·00–0·80)	1·55 (0·19–5·58)	0·00 (0·00–2·99)
Any serious adverse event				
n	72 (14%)	87 (16%)	17 (23%)	18 (24%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	7·85 (6·14–9·89)	12·45 (9·97–15·35)	13·14 (7·65–21·04)	17·99 (10·66–28·44)
Any adverse event leading to discontinuation of treatment				
n	15 (3%)	21 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
Incidence per 100 patient-years (95% CI)	1·64 (0·92–2·70)	3·00 (1·86–4·59)	1·55 (0·19–5·58)	2·00 (0·24–7·22)
Most common adverse events*				
Nasopharyngitis	129 (24%)	123 (23%)	17 (23%)	22 (29%)
Upper respiratory tract infection	71 (14%)	88 (17%)	12 (16%)	8 (11%)
Headache	56 (11%)	53 (10%)	9 (12%)	10 (13%)
Asthma	27 (5%)	61 (12%)	8 (11%)	14 (18%)
Bacterial bronchitis	30 (6%)	18 (3%)	8 (11%)	7 (9%)

Pozn.: Údaje sú uvedené ako n (%) a pochádzajú z primárnej analýzy bezpečnosti. Skupina TEZE zahŕňala pacientov pôvodne randomizovaných na TEZE v štúdiách NAVIGATOR a SOURCE, ktorý pokračovali do následného sledovania v štúdii DESTINATION. Skupina PLA zahŕňala len pacientov pôvodne randomizovaných na PLA, pričom údaje po prerandomizácii na TEZE v štúdii DESTINATION neboli do PLA skupiny zahrnuté. AE sa uvádzajú, ak sa vyskytli u ≥ 10 % pacientov v ktorejkoľvek skupine bez ohľadu na kauzalitu.

Zdroj: [42]

Výsledky rozdielov vo výskyte akýchkoľvek AE počas liečby medzi samotnými ramenami TEZE a PLA zo štúdie DESTINATION zobrazuje Obrázok 30.

Obrázok 30: Rozdiely incidencie akýchkoľvek AEs medzi TEZE a PLA v štúdii DESTINATION

	NAVIGATOR tezepelumab and placebo groups	SOURCE tezepelumab and placebo groups
Any adverse event	−13·04 (−17·83 to −8·18)	−22·82 (−34·77 to −10·01)
Any adverse event resulting in death	0·62 (−0·10 to 1·44)	1·55 (−2·19 to 5·47)
Any serious adverse event	−4·59 (−7·69 to −1·65)	−4·85 (−14·88 to 4·53)
Any adverse event leading to discontinuation of treatment	−1·37 (−3·05 to 0·08)	−0·45 (−5·62 to 3·74)

Pozn.: Údaje sú uvedené ako rozdiel incidencie na 100 pacientorokov (95 % CI).

Zdroj: [42]

Z AESI boli v publikovaných výsledkoch štúdie DESTINATION reportované závažné infekcie, vrátane COVID-19 a pneumónie, ktoré sa vyskytovali s podobnou incidenciou v oboch skupinách; fatálne COVID-19 prípady boli zaznamenané u 2 (< 1 %) pacientov v ramene TEZE a u 1 (< 1 %) pacienta v ramene PLA v celej populácii DESTINATION. Incidencia pneumónie bola porovnateľná medzi skupinami (NAVIGATOR: 0,76 vs. 1,29; SOURCE: 3,09 vs. 2,00 na 100 pacientorokov pre TEZE vs. PLA). Hypersenzitívne reakcie boli zriedkavé (NAVIGATOR: 0,33 vs. 0,29 na 100 pacientorokov; SOURCE: neboli zaznamenané pre TEZE vs. PLA), pričom anafylaktické reakcie sa v ramene TEZE nevyskytli. Reakcie v mieste vpichu boli málo časté a porovnateľné medzi skupinami (NAVIGATOR: 2,40 vs. 2,15; SOURCE: 0,00 vs. 1,00 na 100 pacientorokov pre TEZE vs. PLA) [42].

NMA Ando et al. 2022

Výsledky komparatívnej analýzy bezpečnosti v NMA Ando et al. 2022 medzi TEZE a MEPO v ITT populácii zobrazuje Obrázok 31.

Obrázok 31: Komparatívna analýza bezpečnosti v NMA Ando et al. 2022, výskyt akýchkoľvek AE v ITT populácii

Treatment comparison		ORs
Teze vs.	Plac	0.800 (0.591–1.081)
	Mepo	1.009 (0.660–1.549)
	Benr	0.917 (0.647–1.297)
	Dupi	0.964 (0.604–1.547)
Dupi vs.	Plac	0.829 (0.578–1.187)
	Mepo	1.047 (0.655–1.674)
	Benr	0.951 (0.637–1.416)
Benr vs.	Plac	0.873 (0.733–1.037)
	Mepo	1.101 (0.778–1.557)
Mepo vs.	Plac	0.793 (0.587–1.072)

Pozn.: Zelené zvýraznenie označuje porovnanie TEZE voči MEPO.

Zdroj: [41]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinické štúdie NAVIGATOR a SOURCE

Dizajn štúdií

Štúdie NAVIGATOR a SOURCE boli multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy 3, čo zabezpečuje dobrú internú validitu a nízke riziko systematického skreslenia. Obe štúdie boli sponzorované výrobcom lieku (AstraZeneca), pričom potenciálny konflikt záujmov bol transparentne deklarovaný.

Špecifické aspekty štúdie SOURCE

- Štúdia zahŕňala dohromady 150 pacientov, čo predstavuje relatívne malú populáciu pre štúdiu fázy 3 a môže znižovať štatistickú silu niektorých analýz, najmä podskupinových.
- Približne 44 % pacientov štúdie SOURCE malo predchádzajúcu skúsenosť s biologickou liečbou, čo bolo v súlade s protokolom štúdie. Medzi liečebnými ramenami však bol pozorovaný rozdiel v zastúpení týchto pacientov (približne 49 % v ramene TEZE oproti 39 % v ramene PLA), čo mohlo potenciálne ovplyvniť odpoveď na liečbu a interpretáciu výsledkov štúdie.

- Primárny koncový ukazovateľ štúdie SOURCE (redukcia dávky OCS) nebol v celkovej (ITT) populácii štatisticky významný, a preto nebol splnený, čo významne zvyšuje neistotu pri interpretácii následných podskupinových analýz, vrátane podskupiny pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 buniek/µl relevantnej pre toto hodnotenie, v ktorej bol prínos štatisticky významný.

DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 2 predložil doplňujúce výsledky pre podskupinu pacientov s FeNO ≥ 25 ppb, pričom v ukazovateli AAER vedúcich k hospitalizácii uviedol post hoc analýzu súhrnných údajov zo štúdií PATHWAY a NAVIGATOR. Nakoľko sa však použité štúdie líšia fázou klinického skúšania (PATHWAY – IIb, NAVIGATOR – III) a inklúznymi kritériami (rozdielne vekové rozpätie a zaradenie adolescentov v štúdii NAVIGATOR, trvanie predchádzajúcej liečby ICS, kritériá týkajúce sa počtu a charakteru exacerbácií pred zaradením do štúdie a iné), kombinácia ich výsledkov predstavuje zdroj neistoty a je preto nutné ich interpretovať s opatrnosťou.

NMA Eversana 2022

Dizajn NMA Eversana 2022

- **Jazykové obmedzenie pri selekcii RCTs:**
  Systematické vyhľadávanie literatúry bolo navrhnuté bez jazykového obmedzenia, avšak počas fázy selekcie štúdií boli neanglické publikácie vylúčené [30 (str. 25)]. Externá hodnotiaca skupina (EAG, z angl. Evidence Assessment Group) v hodnotení NICE (ID3910/TA880) upozornila, že tento postup môže viesť k tomu, že relevantné štúdie publikované v iných jazykoch neboli identifikované [45 (str. 145)]. Vylúčenie neanglických publikácií predstavuje potenciálny zdroj jazykového skreslenia, keďže systematické prehľady obmedzené na anglický jazyk môžu selektívne zachytiť štúdie publikované v určitých regiónoch alebo s určitým typom výsledkov. V dôsledku toho nemožno úplne vylúčiť, že niektoré relevantné dôkazy neboli zahrnuté do analýzy.
- **Konflikt záujmov:**
  NMA Eversana 2022 bola sponzorovaná DR (AstraZeneca). Konflikty záujmov sú deklarované DR [1].

Heterogenita zahrnutých RCTs:

- **Rozdiely v čase hodnotenia sledovaných ukazovateľov medzi zahrnutými RCTs:**
  AAER a AAER vedúcich k hospitalizácii boli v zahrnutých RCTs hodnotené v rôznych časoch sledovania v rozmedzí od 12. do 52. týždňa. Podľa hlavných externých expertov (KEE, z angl. Key External Experts) oslovených DR v rámci NMA môžu byť tieto rozdiely klinicky významné, keďže dlhšie obdobie sledovania umožňuje presnejší odhad miery exacerbácií a zachytáva aj sezónne variácie výskytu exacerbácií. [30 (str. 32)]. Rovnako, pri hodnotení redukcie dávky OCS sa medzi štúdiami vyskytli rozdiely v čase hodnotenia (20.–28. týždeň vs. 48. týždeň u štúdie SOURCE pre TEZE), pričom dlhšie sledovanie môže viesť k väčšej redukcii dávky OCS, a teda k rozdielom vo výsledkoch medzi RCTs [30 (str. 33)]. Aj pri niektorých ďalších výsledkoch (napr. ACQ dotazník) boli časové body hodnotenia odlišné (od 12. do 56. týždňa), avšak podľa KEE tieto rozdiely pravdepodobne nemajú významný dopad na výsledky, keďže zlepšenie týchto parametrov sa zvyčajne objavuje relatívne rýchlo a zostáva stabilné.

  Tieto rozdiely v čase hodnotenia výsledkov predstavujú zdroj klinickej heterogenity medzi štúdiami. Hoci použité štatistické prístupy čiastočne zohľadňovali rozdielnu dĺžku sledovania najmä v prípade AAER a AAER vedúcich k hospitalizácii, heterogenita v časoch hodnotenia môže ovplyvniť porovnateľnosť výsledkov medzi štúdiami a potenciálne viesť k neistote v odhadoch relatívnej účinnosti v rámci NMA najmä v prípade redukcie dávky OCS.
- **Počet eozinofilov v periférnej krvi:**
  Väčšina RCTs zahrnutých do NMA nemala počet eozinofilov v periférnej krvi stanovený ako inklúzne kritérium. Niektoré štúdie však vyžadovali minimálny počet eozinofilov v krvi pre zaradenie pacientov, zatiaľ čo iné takéto kritérium neuplatňovali [30 (str. 39)]. Táto rozdielnosť v kritériách zaradenia môže predstavovať zdroj klinickej heterogenity medzi štúdiami, keďže počet eozinofilov je významným prediktorom odpovede na biologickú liečbu pri ťažkej astme.
- **Percentuálny podiel používateľov OCS v RCTs:**
  RCTs zamerané na zníženie dávky OCS (štúdia SOURCE pre TEZE, SIRIUS pre MEPO) zahŕňali výlučne pacientov užívajúcich OCS (100 %), zatiaľ čo podiel pacientov užívajúcich OCS v ostatných RCTs s dostupnými údajmi sa pohyboval od 0 % do 40 % [30 (str. 19)]. To okrem iného môže naznačovať určitú heterogenitu v závažnosti ochorenia medzi populáciami štúdií. OCS môžu zároveň znižovať hodnoty niektorých biomarkerov T2-high zápalu (napr. eozinofily v krvi, eozinofily v spute a FeNO) [3 (str. 151, 219)], čo mohlo sťažovať identifikáciu T2-high zápalu a porovnanie biologického fenotypu medzi štúdiami.

Rozdiely v používaní OCS tak mohli ovplyvniť porovnateľnosť populácií medzi jednotlivými RCTs a predstavovať zdroj klinickej heterogenity v rámci NMA.

- **Rozdiely vo verziách ACQ dotazníkov:**
  V jednotlivých RCTs zahrnutých do NMA boli použité rôzne verzie dotazníka ACQ (ACQ-5, ACQ-6 a ACQ-7)[10] a zároveň niektoré RCTs použili ako inklúzne kritérium dolnú hranicu ACQ ≥1,5, zatiaľ čo v ostatných štúdiách takýto limit použitý nebol [30 (str. 39)]. Podľa GINA odporúčaní rozdielne verzie dotazníkov nemožno v NMA kombinovať, pretože nemerajú úplne totožné aspekty [3 (str. 39)]. Rozdiely v použitých verziách ACQ a v kritériách zaradenia pacientov môžu predstavovať zdroj metodologickej heterogenity medzi štúdiami a zvyšovať neistotu pri interpretácii výsledkov NMA.
- **Rozdiely v počte exacerbácií v anamnéze medzi RCTs:**
  Medzi RCTs zahrnutými do NMA existovali rozdiely v počte exacerbácií v anamnéze pacientov [30]. Počet exacerbácií predstavuje potenciálny modifikátor účinku liečby, keďže pacienti s vyšším rizikom exacerbácií môžu dosahovať odlišný prínos biologickej liečby. Táto skutočnosť môže predstavovať zdroj klinickej heterogenity medzi štúdiami.
- **Rozdiely v definíciách stredných a vysokých dávok ICS:**
  Pacienti v štúdiách s TEZE (PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE) boli zaradení pri liečbe strednou až vysokou dávkou ICS, pričom presná definícia týchto dávok sa medzi štúdiami mierne líšila. V štúdii PATHWAY (2017) bola stredná dávka definovaná ako 250–500 µg flutikazónu denne a vysoká dávka ako >500 µg denne, čo je v súlade s definíciami podľa odporúčaní GINA. V štúdii NAVIGATOR (2020) bola minimálnou požiadavkou na zaradenie stredná až vysoká dávka ICS ≥ 500 µg flutikazón-propionátu denne, ktorá podľa aktuálnych odporúčaní GINA zodpovedá už vysokej dávke ICS. V štúdii SOURCE museli pacienti užívať LABA v kombinácii s vysokou dávkou ICS (> 500 µg flutikazón-propionátu denne) počas minimálne 3 mesiacov. Podľa odporúčaní GINA sa u dospelých stredná dávka flutikazónu približne pohybuje v rozmedzí 250 – 500 µg/deň a vysoká dávka > 500 µg/deň. Tieto rozdiely znamenajú, že dávky ICS označené ako „stredné“ v niektorých štúdiách môžu byť podľa aktuálnych odporúčaní klasifikované už ako vysoké. Nejednotnosť definícií preto predstavuje zdroj klinickej heterogenity v základnej liečbe pacientov, čo môže ovplyvniť porovnateľnosť populácií medzi štúdiami a priniesť určitú mieru neistoty do odhadov relatívnej účinnosti v NMA.
- **Spoločný PLA komparátor v sieti dôkazov:**
  Všetky pre toto hodnotenie relevantné RCTs v rámci NMA porovnávali biologickú liečbu s PLA podávaným v kombinácii so štandardnou liečbou. Použitie spoločného PLA komparátora podporuje predpoklad tranzitivity a znižuje metodologickú heterogenitu medzi štúdiami. Napriek tomu sa štúdie mohli líšiť v zložení a intenzite štandardnej liečby (SoC), čo môže predstavovať určitý zdroj klinickej heterogenity pri interpretácii výsledkov NMA. Agregácia kontrolných ramien (PLA + SoC) v NMA Eversana 2022 predpokladala, že ich účinok je dostatočne podobný [30 (str. 20, 31)]. Rozdiely v zložení SoC medzi štúdiami však nemožno úplne vylúčiť a ich potenciálny vplyv na odhady relatívnej účinnosti zostáva neistý.

Tieto rozdiely medzi RCTs môžu pôsobiť ako potenciálny modifikátor účinku liečby a predstavovať zdroj neistoty pre predpoklad tranzitivity v NMA. Vzhľadom na to, že v rámci NMA nebola vykonaná meta-regresná analýza, zostáva neisté, do akej miery mohli uvedené rozdiely medzi štúdiami ovplyvniť odhady relatívnej účinnosti v NMA Eversana 2022.

Spôsob reportovania dát v RCTs v ITT populácii a v analýze podskupín:
V zahrnutých RCTs boli v ITT populácii reportované špecifické údaje pre jednotlivé liečebné ramená, čo umožňovalo v NMA odvodiť relatívne efekty medzi liečbami. V analýzach podskupín však štúdie spravidla neuvádzali samostatné údaje, ale iba relatívne efekty voči PLA. Z tohto dôvodu boli v analýzach podskupín NMA Eversana 2022 použité publikované odhady relatívneho efektu (napr. RR alebo OR). Analýzy podskupín majú preto nižšiu robustnosť a kontrolu nad dátami než analýza ITT populácie [30 (str. 34)].

Klinická štúdia DESTINATION
Dizajn štúdie a rerandomizácia pacientov
Do štúdie DESTINATION boli zaradení iba pacienti, ktorí dokončili predchádzajúce štúdie NAVIGATOR alebo SOURCE a splnili podmienky pre vstup do predĺženej fázy. Pacienti z PLA ramena štúdii NAVIGATOR a SOURCE boli

[10] Skrátená verzia ACQ-5 obsahuje 5 symptomatických otázok a verzia ACQ-7 navyše zahŕňa hodnotu FEV_1 pred podaním bronchodilatátora.

znovu randomizovaní (1:1 na TEZE vs. PLA), zatiaľ čo pacienti z ramien TEZE pokračovali v liečbe. Hoci podiel pacientov pokračujúcich do štúdie DESTINATION bol medzi ramenami pôvodných štúdií podobný (NAVIGATOR: 78,4 % vs. 77,4 %; SOURCE: 81,1 % vs. 84,2 % pre TEZE vs. PLA), populácia DESTINATION už nepredstavuje pôvodnú randomizovanú populáciu. Charakteristiky pacientov v porovnávaných ramenách v štúdii DESTINATION však nie sú známe a môžu byť nevyrovnané. Pri interpretácii výsledkov je preto potrebné zohľadniť možný vplyv selekcie pacientov, ktorí prešli do štúdie DESTINATION.

Konflikt záujmov
Štúdia bola sponzorovaná výrobcom lieku (AstraZeneca), konflikt záujmov je deklarovaný.

NMA Ando et al. 2022
Malý počet zahrnutých štúdií:
Do NMA bolo zahrnutých iba 8 RCTs, pričom relatívne nízky počet zahrnutých RCTs mohol zvýšiť neistotu odhadov a znížiť presnosť výsledkov.
Heterogenita populácií medzi RCTs:
Zahrnuté štúdie mali odlišné kritériá zaradenia pacientov (napr. rôzne prahové hodnoty eozinofilov, rôzne definície exacerbácií a liečbu ICS/LABA), čo môže ovplyvniť predpoklad tranzitivity v NMA.
Neúplná dostupnosť údajov pre podskupiny a jednotlivé hodnotené ukazovatele:
Nie všetky štúdie reportovali výsledky pre rovnaké podskupiny biomarkerov (eozinofily, FeNO atď.) alebo pre všetky hodnotené výsledky, čo viedlo k tomu, že niektoré porovnania boli možné len v obmedzenom počte štúdií.

Externá validita

Klinické štúdie NAVIGATOR a SOURCE

Heterogenita populácie (bez požiadavky na eozinofíliu)

- Zaradenie pacientov do štúdií NAVIGATOR a SOURCE nebolo podmienené prítomnosťou eozinofílie. Populácie preto zahŕňali pacientov s rôznou úrovňou T2 zápalu, čo mohlo viesť k väčšej heterogenite populácie v porovnaní s očakávanou cieľovou populáciou na Slovensku. V štúdii NAVIGATOR malo približne 50 % pacientov počet eozinofilov ≥ 300 buniek/µl, zatiaľ čo v štúdii SOURCE to bolo približne 35 % pacientov. Na Slovensku je však liečba TEZE podľa IO určená pre pacientov s ≥ 150 eozinofilov/µl alebo FeNO ≥ 25 ppb. Populácie štúdií preto mohli byť širšie a heterogénnejšie než cieľová populácia relevantná pre slovenskú klinickú prax, čo môže obmedzovať priamu prenositeľnosť výsledkov.
- Štúdie NAVIGATOR a SOURCE vyžadovali liečbu vysokými dávkami ICS (≥ 500 µg flutikazón propionátu denne alebo ekvivalent) a LABA pred zaradením do štúdie, minimálna požadovaná doba tejto liečby bola 3 mesiace. Slovenské indikačné obmedzenie naopak implicitne predpokladá, že pacienti boli vysokými dávkami ICS + LABA liečení minimálne v predchádzajúcich 12 mesiacoch. Tento rozdiel môže viesť k určitej odlišnosti medzi populáciami štúdií a pacientmi liečenými v slovenskej klinickej praxi.
- V štúdiách NAVIGATOR a SOURCE bol TEZE podávaný v kombinácii SoC Keďže štúdie prebiehali v medzinárodnom prostredí, SoC mohla zahŕňať rôzne kombinácie kontrolnej liečby podľa lokálnej klinickej praxe. Preto zloženie a intenzita SoC nemusia plne zodpovedať štandardnej liečbe pacientov v slovenskej klinickej praxi. Táto skutočnosť môže ovplyvňovať prenositeľnosť výsledkov štúdií na slovenskú populáciu pacientov.

Podskupinové analýzy a súlad so slovenským IO

- Pre účely tohto hodnotenia boli použité výsledky podskupiny pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 buniek/µl a FeNO ≥ 25 ppb (výsledky pre podskupinu FeNO ≥ 25 ppb doplnené DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 2), ktoré najlepšie zodpovedajú populácii relevantnej pre slovenské IO. IO súčasne definuje podmienku výskytu 2 alebo viacerých klinicky závažných exacerbácií v predchádzajúcich 12 mesiacoch. Výskyt klinicky závažných exacerbácií v predchádzajúcich 12 mesiacoch bol súčasťou inklúznych kritérií všetkých relevantných štúdií, pričom však požiadavky na ich počet a charakter sa medzi jednotlivými štúdiami líšili. Prenositeľnosť výsledkov použitých podskupín na slovenskú populáciu preto môže byť čiastočne obmedzená.
- Pre hodnotený ukazovateľ AAER vedúcich k hospitalizácii boli dostupné výsledky ITT populácie štúdie NAVIGATOR a pre podskupinu pacientov s FeNO ≥ 25 ppb výsledky súhrnných údajov štúdií NAVIGATOR

a PATHWAY, ktoré je potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na rozdiely medzi štúdiami. Výsledky neboli dostupné pre podskupinu pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 buniek/µl. Za najrelevantnejšie dostupné dôkazy preto považujeme výsledky celej ITT populácie štúdií. Takýto prístup vedie k využívaniu dôkazov z populácií s odlišnými vstupnými charakteristikami naprieč jednotlivými hodnotenými ukazovateľmi, čo môže znižovať konzistentnosť hodnoteného súboru dôkazov a zvyšovať neistotu pri interpretácii celkového klinického prínosu v populácii relevantnej pre toto hodnotenie.

Odlišné cieľové populácie a klinické ciele štúdií

Štúdie NAVIGATOR a SOURCE boli navrhnuté pre odlišné klinické populácie a sledovali rozdielne primárne ciele. Kým primárnym koncovým ukazovateľom štúdie NAVIGATOR bola AAER, štúdia SOURCE bola zameraná na pacientov vyžadujúcich udržiavaciu liečbu OCS (100 % pacientov) a jej primárnym koncovým ukazovateľom bola redukcia dávky OCS bez straty kontroly astmy. Táto heterogenita neovplyvňuje interpretáciu výsledkov v rámci jednotlivých štúdií, avšak môže predstavovať zdroj neistoty pri spoločnom využití dôkazov zo štúdií NAVIGATOR a SOURCE v následných analýzach, napríklad vo farmakoekonomickom hodnotení. Odlišné populácie a primárne ciele oboch štúdií boli popísané aj v hodnotení NICE. V rámci konzultácie k hodnoteniu NICE DR zároveň poukázal na to, že štúdia SOURCE bola navrhnutá pre odlišnú populáciu pacientov a že hodnotenie exacerbácií prebiehalo počas redukcie dávky OCS, čo mohlo ovplyvniť pozorovaný účinok liečby na exacerbácie [46, str.16].

Definícia dávok ICS v štúdii NAVIGATOR

V štúdii bola minimálna dávka ICS definovaná ako stredná alebo vysoká dávka ICS (≥ 500 µg flutikazón propionátu denne) [38], pričom podľa aktuálnych odporúčaní GINA 2025 [3] táto dávka zodpovedá už vysokým dávkam ICS. Táto nejednotnosť môže ovplyvniť porovnateľnosť populácie s inými štúdiami a klinickou praxou.

Špecifické aspekty štúdie SOURCE

- V štúdii SOURCE všetci pacienti užívali udržiavaciu liečbu OCS (100 % pacientov), čo predstavuje špecifickú populáciu pacientov s ťažšou formou ochorenia. OCS môžu znižovať hodnoty niektorých biomarkerov T2-high zápalu, najmä eozinofilov v krvi a FeNO, a ovplyvňovať klinický priebeh ochorenia vrátane frekvencie exacerbácií. Výsledky štúdie SOURCE preto môžu byť menej prenositeľné na širšiu populáciu pacientov s ťažkou astmou, u ktorých nie je udržiavacia liečba OCS nevyhnutná.
- SOURCE vyžadovala pri zaradení výskyt najmenej jednej exacerbácie v predchádzajúcich 12 mesiacoch, zatiaľ čo slovenské navrhované IO vyžaduje najmenej dve klinicky závažné exacerbácie. Populácia štúdie tak mohla zahŕňať pacientov s nižšou frekvenciou exacerbácií, než aká je požadovaná v slovenskej klinickej praxi.

NMA Eversana 2022

Rozdiely v kritériách zaradenia pacientov podľa dávky ICS:

Do NMA Eversana 2022 boli zahrnuté RCTs s nekontrolovanou stredne ťažkou až ťažkou astmou liečených biologickou terapiou. Kritériá PICOS pôvodne vyžadovali liečbu na úrovni GINA odporúčaní krokov 4/5, avšak počas procesu selekcie RCTs bolo toto kritérium upravené tak, aby umožnilo zaradenie štúdií, v ktorých najmenej 75 % pacientov užívalo LABA v kombinácii aspoň so strednou dávkou ICS. Táto úprava bola vykonaná s cieľom zahrnúť všetky relevantné RCTs, zachovať dostatočnú konektivitu siete dôkazov a konzistentnosť s predchádzajúcimi systematickými prehľadmi [30 (str. 24)]. V dôsledku toho boli do NMA zahrnuté štúdie s pacientmi liečenými strednou až vysokou dávkou ICS, zatiaľ čo v hodnotenej indikácii je IO špecifikované na populáciu pacientov s vysokou dávkou ICS. Pacienti liečení strednými dávkami ICS môžu predstavovať populáciu s odlišnou závažnosťou ochorenia v porovnaní s pacientmi vyžadujúcimi vysoké dávky ICS, čo môže byť spojené aj s odlišnou odpoveďou na biologickú liečbu. Táto skutočnosť môže obmedzovať externú prenositeľnosť výsledkov NMA na populáciu definovanú slovenským IO.

Analýzy podskupín použité v NMA:

Pre toto hodnotenie sú relevantné výsledky z analýz podskupín NMA Eversana 2022, ktorá reportuje viacero podskupín definovaných rôznymi biomarkermi alebo klinickými charakteristikami (napr. hladina eozinofilov v krvi, FeNO, počet exacerbácií alebo alergická astma) [1, 30]. Pre účely tohto hodnotenia boli použité podskupiny najlepšie zodpovedajúce IO komparátoru MEPO konkrétne pacienti s ≥ 300 eozinofilmi/µl v krvi. Cieľová populácia pre hodnotenú intervenciu (TEZE) je však definovaná odlišne – zahŕňa pacientov s ≥ 150 eozinofilov/µl alebo FeNO ≥ 25 ppb v posledných 12 mesiacoch, ktorí zároveň mali ≥ 2 klinicky závažné exacerbácie astmy. Vzhľadom na IO

MEPO nie je porovnanie v podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb pre MEPO relevantné. Výskyt klinicky závažných exacerbácií v predchádzajúcich 12 mesiacoch však môže predstavovať nesúlad medzi analyzovanou podskupinou a cieľovou populáciou a predstavuje obmedzenie externej validity. Porovnávané populácie sa môžu líšiť z hľadiska biologických charakteristík ochorenia, čo môže ovplyvniť odpoveď na biologickú liečbu. Preto môže byť prenositeľnosť výsledkov NMA na populáciu definovanú IO obmedzená.

Nedostupnosť výsledkov analýz podskupín pre niektoré hodnotené ukazovatele:
Pre ukazovateľ AAER vedúcich k hospitalizácii neboli v NMA Eversana 2022 reportované výsledky pre relevantné podskupiny pacientov. V tomto prípade bolo možné využiť len výsledky pre celú ITT populáciu zahrnutú v NMA [1, 30]. Cieľová populácia však zahŕňa špecifickú skupinu pacientov, definovanú slovenským IO. Použitie výsledkov pre ITT populáciu preto nemusí plne odrážať účinnosť liečby v tejto špecificky definovanej populácii. Zároveň dochádza k využívaniu výsledkov pochádzajúcich z odlišných populácií pre rôzne ukazovatele, čo môže zvyšovať neistotu pri interpretácii celkového klinického prínosu a prenositeľnosti výsledkov na slovenskú populáciu.

Klinická štúdia DESTINATION
Odlišná populácia pacientov
Do štúdie DESTINATION vstupovali len pacienti, ktorí mali dobrú adherenciu a toleranciu liečby a zároveň len tí pacienti, ktorí dokončili predchádzajúce štúdie, čo môže viesť k selekcii pacientov s lepším profilom. V slovenskej praxi však populácia môže zahŕňať aj pacientov s horšou adherenciou alebo skorou intoleranciou, čo môže viesť k nadhodnoteniu bezpečnosti v štúdii oproti realite. Zároveň DESTINATION nadväzuje na štúdie bez požiadavky na eozinofíliu.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

TEZE v porovnaní s SoC preukázal klinický prínos v liečbe ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy na základe klinických štúdií NAVIGATOR a SOURCE. Prínos TEZE v porovnaní s komparátorom MEPO na základe NMA Eversana 2022 poskytnutej DR nebol štatisticky významný a nebol preukázaný. Účinnosť liečby TEZE a MEPO považujeme za podobnú. Klinický dôkaz zo štúdií a NMA Eversana 2022 považujeme za dostatočný.

Prínos TEZE voči SoC (rameno PLA) v ukazovateli AAER považujeme za preukázaný na základe výsledkov štúdie NAVIGATOR, kde bol AAER po 52 týždňoch 0,93 (95 % CI: 0,80–1,07) v ramene TEZE oproti 2,10 (95 % CI: 1,84 – 2,39) v ramene PLA (RR 0,44; 95 % CI: 0,37 – 0,53; p < 0,001) v celkovej ITT populácii. Tento efekt bol konzistentný aj v podskupine pacientov s ≥ 150 eozinofilmi/µl, kde bol AAER po 52 týždňoch 0,89 (95 % CI: 0,74 – 1,05) v ramene TEZE oproti 2,24 (95 % CI: 1,93 – 2,60) v ramene PLA (RR 0,39; 95 % CI: 0,32 – 0,49). V podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb bol RR AAER v ramene TEZE v porovnaní s SoC na úrovni [redacted] počas 52 týždňov. V štúdii SOURCE bolo zníženie AAER sekundárnym ukazovateľom. V celkovej ITT populácii nebol rozdiel medzi TEZE a PLA štatisticky významný (RR 0,69; 95 % CI: 0,44 – 1,09), avšak v podskupine pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 buniek/µl bol pozorovaný štatisticky významný prínos liečby (RR 0,43; 95 % CI: 0,24 – 0,76). Keďže štúdia SOURCE bola primárne navrhnutá na hodnotenie redukcie dávky OCS a nie na hodnotenie AAER, za hlavný zdroj dôkazu pre tento ukazovateľ považujeme štúdiu NAVIGATOR.

Prínos TEZE voči MEPO v znížení AAER [redacted] na základe výsledkov NMA Eversana 2022. Účinnosť TEZE a MEPO považujeme za podobnú. TEZE [redacted] v znížení AAER v porovnaní s MEPO v ITT populácii s RR = [redacted] ani v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi, kde výsledky [redacted] TEZE s RR = [redacted]

Prínos TEZE voči SoC (rameno PLA) v znížení AAER vedúcich k hospitalizácii považujeme za preukázaný na základe výsledkov štúdie NAVIGATOR, kde po 52 týždňoch boli výsledky 0,03 (95 % CI: 0,01 – 0,06) v ramene TEZE oproti 0,19 (95 % CI: 0,12 – 0,30) v ramene placebo (RR 0,15; 95 % CI: 0,07 – 0,33) v ITT populácii. Výsledky pre podskupinovú analýzu podľa počtu eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl neboli v štúdii pre tento ukazovateľ reportované. Na základe zlúčených údajov zo štúdií NAVIGATOR a PATHWAY bol v rámci subpopulácie pacientov s FeNO ≥ 25 ppb liečenej TEZE RR pre AAER vedúcich k hospitalizácii v porovnaní s SoC na úrovni [redacted] počas 52 týždňov. V štúdii SOURCE nebola AAER vedúcich k hospitalizácii hodnotená.

Prínos TEZE voči MEPO v AAER vedúcich k hospitalizácii [redacted] na základe výsledkov NMA Eversana 2022. Účinnosť považujeme za podobnú. V NMA neboli reportované výsledky pre jednotlivé podskupiny pacientov z dôvodu nedostatku dostupných údajov, a preto bolo možné vychádzať len z výsledkov pre ITT populáciu. TEZE [redacted] voči MEPO v AAER vedúcich k hospitalizácii s RR = [redacted] v porovnaní s MEPO v ITT populácii. Použitie výsledkov pre ITT populáciu však prináša určitú mieru neistoty, keďže plne neodráža populáciu definovanú IO MEPO.

Prínos TEZE voči SoC v redukcii dávky OCS považujeme za preukázaný. V celkovej ITT populácii štúdie SOURCE TEZE voči SoC nepreukázal štatisticky významný prínos v redukcii dávky OCS. Po 48 týždňoch bol účinok v oboch ramenách s OR 1,28; 95 % CI: 0,69–2,35; p = 0,43 a primárny koncový ukazovateľ štúdie nebol splnený. V podskupinovej analýze pacientov s ≥ 150 eozinofilov/µl bol pozorovaný štatisticky významný prínos v prospech TEZE (OR 2,58; 95 % CI: 1,16 – 5,75). Tieto výsledky považujeme za dostatočné na priznanie prínosu TEZE voči SoC vzhľadom na to, že táto podskupinová analýza bola vopred definovaná v pláne štatistických analýz štúdie SOURCE a výsledky v ITT populácii taktiež numericky favorizujú TEZE. Validitu výsledkov podskupinovej analýzy podporuje aj fakt, že sú konzistentné s výsledkami pre subpopuláciu s ≥ 300 eozinofilov/µl, zatiaľ čo pri podskupinách s < 300 a < 150 eozinofilov/µl výsledky favorizujú PLA (Obrázok 18), čo môže indikovať účinnosť TEZE pri eozinofilnej astme. V podskupine pacientov s FeNO ≥ 25 ppb [redacted]. **Keďže primárny ukazovateľ štúdie nedosiahol štatistickú významnosť je však prínos TEZE voči PLA v tomto ukazovateli založený na podskupinovej analýze spojený so značnou neistotou a mal by byť interpretovaný opatrne, vzhľadom na vysoké riziko falošne pozitívneho výsledku.** Redukcia dávky OCS nebola v štúdii NAVIGATOR hodnotená.

Prínos TEZE voči MEPO v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS o ≥ 50 %, ≥ 75 % alebo ≥ 90 % [redacted] na základe výsledkov NMA Eversana 2022. TEZE [redacted] v zmene oproti východiskovému stavu v dávke OCS v porovnaní s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi. Výsledky [redacted] favorizovali MEPO v porovnaní s TEZE vo všetkých 3 prípadoch, s RR = [redacted] pri ≥ 50 % zmene pre TEZE voči MEPO, s RR = [redacted] pri ≥ 75 % zmene pre TEZE voči MEPO a s RR = [redacted] pri ≥ 90 % zmene dávky OCS pre TEZE voči MEPO. Výsledky v ITT populácii sú RR = [redacted] pri ≥ 50 % zmene pre TEZE voči MEPO, s RR = [redacted] pri ≥ 75 % zmene pre TEZE voči MEPO a s RR = [redacted] pri ≥ 90 % zmene dávky OCS pre TEZE voči MEPO. Výsledky v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi sú konzistentné s výsledkami v ITT populácii.

V kvalite života bol v štúdii NAVIGATOR pozorovaný štatisticky významný, no nie klinicky významný rozdiel v zmene skóre ACQ-6 v prospech TEZE oproti SoC, kde po 52 týždňoch došlo k väčšiemu zlepšeniu v ramene TEZE (-1,55 bodu) oproti placebu (-1,22 bodu), s rozdielom -0,33 bodu (95 % CI: -0,46 až -0,20; p < 0,001). Tento rozdiel však nedosiahol minimálne klinicky významnú zmenu (MCID, z angl. Minimal Clinically Important Difference) 0,5 bodu podľa protokolu štúdie. Zmena skóre ACQ-6 v rámci podskupiny pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl medzi ramenami TEZE a SoC predstavovala [redacted] a v podskupine s FeNO ≥ 25 ppb [redacted]

Ďalej bol v štúdii NAVIGATOR pozorovaný štatisticky významný, no nie klinicky významný rozdiel v zmene celkového skóre AQLQ(S)+12 v prospech TEZE oproti SoC u pacientov vo veku ≥ 12 rokov, kde po 52 týždňoch došlo k väčšiemu zlepšeniu v ramene TEZE (1,49 bodu) oproti placebu (1,15 bodu), s rozdielom 0,34 bodu (95 % CI: 0,20 až 0,47; p < 0,001). Veľkosť pozorovaného rozdielu však nedosiahla klinicky významnú hranicu MCID 0,5 bodu. V štúdii SOURCE bol pozorovaný štatisticky významný, no nie klinicky významný rozdiel v prospech TEZE v zmene skóre ACQ-6 (rozdiel -0,37; 95 % CI: -0,71 až -0,02) a AQLQ(S)+12 (rozdiel 0,36; 95 % CI: 0,01 až 0,70). Veľkosť rozdielu však ani pri jednom ukazovateli nedosiahla hranicu minimálnej klinicky MCID 0,5 bodu.

V kvalite života [redacted] v NMA Eversana 2022 pozorované štatisticky významné rozdiely medzi TEZE a MEPO. Kvalita života bola hodnotená na základe zmeny oproti východiskovému stavu v skóre podľa dotazníka ACQ-6. TEZE [redacted] v porovnaní s MEPO v podskupine pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi. Výsledky [redacted] TEZE v porovnaní s MEPO s priemerným rozdielom [redacted]. Výsledky analýz podskupín sú konzistentné s výsledkami v ITT populácii, kde bol priemerný rozdiel [redacted] pre TEZE voči MEPO.

V komparatívnej analýze bezpečnosti v štúdii DESTINATION bol bezpečnostný profil TEZE celkovo priaznivý, s nižšou incidenciou akýchkoľvek AE a SAE, vyjadrenou ako rozdiel medzi ramenami (TEZE − PLA) v počte udalostí na 100 pacientorokov. Rozdiel v incidencii akýchkoľvek AE na 100 pacientorokov bol štatisticky významne nižší v ramene TEZE v populácii pacientov zo štúdie NAVIGATOR (rozdiel -13,04; 95 % CI: -17,83 až -8,18) aj SOURCE (rozdiel -22,82; 95 % CI: -34,77 až -10,01). Výskyt akýchkoľvek AE vedúcich k úmrtiu bol nízky a medzi skupinami nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel (NAVIGATOR: rozdiel 0,62; 95 % CI: -0,10 až 1,44; SOURCE: rozdiel 1,55; 95 % CI: -2,19 až 5,47). Pri SAE bola incidencia na 100 pacientorokov nižšia v ramene TEZE v populácii pacientov zo štúdie NAVIGATOR (rozdiel medzi ramenami TEZE a PLA -4,59; 95 % CI: -7,69 až -1,65), pričom rozdiel bol štatisticky významný. V populácii pacientov zo štúdie SOURCE bola incidencia SAE taktiež numericky nižšia v ramene TEZE (rozdiel -4,85; 95 % CI: -14,88 až 4,53), avšak rozdiel nebol štatisticky významný. Pri AESI boli závažné infekcie (vrátane COVID-19 a pneumónie), hypersenzitívne reakcie aj reakcie v mieste vpichu zriedkavé a celkovo porovnateľné medzi TEZE a PLA. **V komparatívnej analýze bezpečnosti pre porovnanie TEZE voči MEPO** v NMA Ando et al. 2022 v ITT populácii neboli zistené štatisticky významné rozdiely vo výskyte akýchkoľvek AEs medzi pacientmi liečenými TEZE a pacientmi liečenými MEPO OR = 1,009 (95% CrI: 0,660 – 1,549). Výsledky pre relevantnú podskupinu pacientov s ≥ 300 eozinofilov/µl v krvi neboli dostupné.

Validitu štúdií NAVIGATOR a SOURCE považujeme za vhodnú pre zhodnotenie prínosu TEZE voči SoC. Internú validitu podporuje randomizovaný, dvojito zaslepený dizajn oboch štúdií. Hlavným zdrojom neistoty je malý počet pacientov v štúdii SOURCE, čo limituje štatistickú silu štúdie. Limitáciou štúdie SOURCE je aj nesplnenie primárneho koncového ukazovateľa, čo zvyšuje neistotu pri interpretácii následných podskupinových analýz. Zdrojom neistoty je aj analýza zlúčených výsledkov štúdií NAVIGATOR a PATHWAY, nakoľko uvedené štúdie sa líšia dizajnom a inklúznymi kritériami. **Externá validita** je obmedzená najmä rozdielmi medzi populáciami štúdií a populáciou definovanou slovenským IO, vrátane absencie požiadavky na eozinofíliu pri zaradení do štúdií. Táto limitácia je čiastočne kompenzovaná využitím relevantných podskupinových analýz. V prípade AAER vedúcich k hospitalizácii však nie je k dispozícii podskupinová analýza pacientov s počtom eozinofilov ≥ 150 eozinofilov/µl, čo znižuje externú validitu týchto výsledkov. Prenositeľnosť výsledkov štúdii na slovenskú prax znižujú aj ostatné kritériá definované v IO, ktoré nie sú v použitých klinických dôkazoch plne zohľadnené.

Validitu NMA Eversana 2022 považujeme za dostatočnú na nepriame porovnanie TEZE a MEPO, výsledky je však potrebné interpretovať s opatrnosťou. Hlavnými zdrojmi neistoty sú klinická heterogenita medzi zahrnutými RCTs, najmä rozdiely v čase hodnotenia sledovaných ukazovateľov, ktoré sa líšili v rozmedzí od 12. do 52 týždňa, čo môže ovplyvniť porovnateľnosť výsledkov medzi štúdiami. Zdrojom heterogenity sú aj rozdielne požiadavky na počet eozinofilov v periférnej krvi a rozdiely v používaní OCS. Najvýznamnejšou limitáciou z pohľadu prenositeľnosti výsledkov je rozdiel medzi populáciami zahrnutými do NMA a populáciou definovanou slovenským IO podobne ako pri štúdiách NAVIGATOR a SOURCE. Tieto obmedzenia predstavujú zdroj neistoty pri interpretácii odhadov relatívnej účinnosti TEZE voči MEPO. Pri AAER vedúcich k hospitalizácii navyše neboli dostupné výsledky pre relevantné podskupiny a bolo potrebné vychádzať z výsledkov ITT populácie, čím dochádza k zmiešavaniu výsledkov z rôznych skupín pacientov aj v rámci NMA.

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)

DR predložil v žiadosti farmakoekonomický model (FEM) porovnávajúci intervenciu TEZE s komparátormi SoC a MEPO. DR bol dňa 01.07.2026 požiadaný prostredníctvom výzvy na opravu č. 2 o doplnenie klinického dôkazu a úpravu modelových vstupov a predpokladov súvisiacich s cieľovou populáciou, mortalitou a hodnotami utilít použitými vo FEM. DR na výzvu na opravu č. 2 odpovedal dňa 27.07.2026.

Za základný scenár považujeme aktualizované FEM, FER a BIA dodané DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2. Hodnotenie FEM v nasledujúcich podkapitolách vychádza z tejto aktualizovanej verzie modelu.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil FEM vo forme kohortového Markovovho modelu. Na porovnanie TEZE s komparátorom SoC bola použitá analýza užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost Utility Analysis. Na porovnanie TEZE s komparátorom MEPO predložil DR analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost Minimization Analysis).

Model CUA na porovnanie TEZE voči SoC zachytáva priebeh ťažkej refraktérnej astmy prostredníctvom piatich základných zdravotných stavov: kontrolovaná astma (CA, z angl. Controlled Asthma), nekontrolovaná astma (NCA, z angl. Non-Controlled Asthma), kontrolovaná exacerbácia (CE, z angl. Controlled Exacerbation), nekontrolovaná exacerbácia (NCE, z angl. Non-Controlled Exacerbation) a smrť. Štruktúru modelu znázorňuje Obrázok 32.
Kontrolovaná a nekontrolovaná astma sú definované na základe skóre ACQ-6 (kontrolovaná astma: ACQ-6 < 1,5 a nekontrolovaná astma: ACQ-6 ≥ 1,5).
Exacerbácie sú ďalej rozdelené podľa závažnosti na tri podstavy:

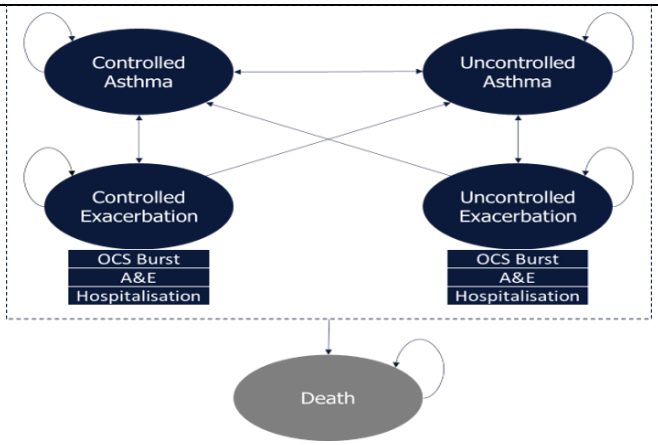
- exacerbácie vyžadujúce zvýšenie dávky systémových kortikosteroidov (tzv. OCS Burst, t. j. exacerbácie vyžadujúce krátkodobú liečbu alebo navýšenie dávky OCS),
- exacerbácie vyžadujúce návštevu urgentného príjmu (A&E, z angl. Accident and Emergency),
- exacerbácie vyžadujúce hospitalizáciu (Hosp, z angl. Hospitalisation).

FEM zahŕňa dve ramená liečby a to intervenčné (TEZE + SoC: TEZE podávaný ako prídavná liečba k SoC) a komparatívne rameno (SoC). Na začiatku modelovania vstupujú všetci pacienti v oboch ramenách do modelu v stave nekontrolovanej astmy (NCA). Pri vstupe do modelu sa zároveň rozlišuje, či pacient užíva udržiavaciu liečbu OCS (+ OCS/- OCS) v rámci oboch modelovaných ramien. Pacienti môžu v jednotlivých cykloch FEM prechádzať medzi jednotlivými zdravotnými stavmi podľa prechodových pravdepodobností (PP) odvodených z klinických štúdií NAVIGATOR a/alebo SOURCE.

Súčasťou modelu je aj modelovanie prirodzeného ukončenia biologickej liečby z dôvodov nezávislých od účinnosti TEZE a ukončenia liečby na základe hodnotenia odpovede na liečbu v definovanom časovom bode (52. týždeň) v súlade s navrhovaným IO. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 uviedol, že za respondéra (pacienta odpovedajúceho na liečbu) je považovaný pacient, ktorý dosiahol najmenej 50 % zníženie ročnej frekvencie

exacerbácií oproti východiskovej hodnote. V prípade, že pacient nedosiahol v danom bode odpoveď na liečbu a nemožno ho tak považovať za respondéra, je ukončená biologická liečba a pacient je naďalej liečený SoC. V modeli je zohľadnený aj OCS šetriaci účinok biologickej liečby (t. j. redukcia OCS dávky v rôznom rozsahu), ktorý v prípade 90 – 100 % redukcie dávky OCS umožňuje prechod pacientov zo skupiny užívajúcej OCS do skupiny bez OCS. Cestu pacienta v modeli znázorňuje Obrázok 33.

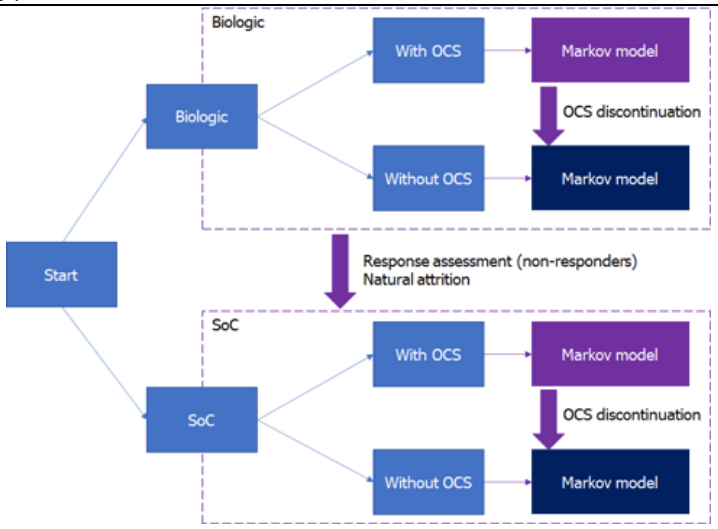
Obrázok 32: Štruktúra FEM (Markov kohortový model), prechody medzi zdravotnými stavmi



Pozn.: FEM obsahuje aktívne zdravotné stavy (CA, NCA, CE (OCS Burst) CE (A&E), CE (Hosp), NCE (OCS Burst), NCE (A&E), NCE (Hosp) a jeden absorbujúci stav smrti.

Zdroj: [1]

Obrázok 33: Schéma cesty pacienta vo FEM



Pozn.: Schéma znázorňuje rozdelenie pacientov podľa liečebného ramena a užívania OCS, hodnotenie odpovede na biologickú liečbu, prirodzený úbytok pacientov na biologickej liečbe (tzv. z angl. natural attrition) a prechod pacientov po ukončení biologickej liečby do ramena SoC.

Zdroj: [1]

Prínosy liečby sú modelované prostredníctvom času stráveného v jednotlivých zdravotných stavoch, výskytu exacerbácií a mortality. Kvalita života je v modeli zachytená pomocou hodnôt utilít priradených jednotlivým zdravotným stavom a následne prepočítaná na QALY. Mortalita pozostáva zo všeobecnej mortality populácie [59], ktorá je očistená o mortalitu asociovanú s astmou (MKCH kódy: J45 a J46)[47] a mortality spojenej so závažnými exacerbáciami [48].

Náklady vo FEM zahŕňajú náklady na biologickú liečbu, SoC (ako kombinovanej liečby), manažment jednotlivých zdravotných stavov, manažment exacerbácií, liečbu OCS a náklady súvisiace s AEs dlhodobého užívania OCS.

DR zvolil perspektívu platcu zdravotnej starostlivosti. Časový horizont modelu je celoživotný a predstavuje 51,77 roka. Dĺžka cyklu je 4 týždne (28 dní). Vo FEM nebola aplikovaná korekcia na polovicu cyklu. Diskontná sadzba 5 % je uplatnená po cykloch na náklady aj prínosy (QALY).

CMA model porovnáva náklady na liečbu TEZE voči MEPO za predpokladu ich podobného klinického prínosu. CMA využíva rovnaký počet pacientov v oboch ramenách prebratý z CUA modelu, konkrétne z modelovania pacientov na biologickej liečbe v ramene TEZE v CUA modeli. V rámci nákladov sa uplatňujú len náklady na balenia TEZE alebo MEPO, iné náklady v modeli nie sú uvažované. DR uvažuje celoživotný horizont a náklady v oboch ramenách sú diskontované sadzbou 5 %. Výsledkom CMA sú inkrementálne náklady medzi liečbou TEZE a MEPO.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Akceptujeme predložené typy FEM a ich základnú štruktúru. Evidujeme, že v hodnotení NICE TA880 pre TEZE voči SoC bola použitá rovnaká štruktúra kohortového Markovovho modelu [45, str. 205].
Akceptujeme s neistotou definíciu stavov CA a NCA na základe skóre dotazníka ACQ-6, pričom hranica bola v základnom scenári DR stanovená na úrovni 1,5. EAG pre NICE uviedla, že hodnoty ACQ-6 v rozmedzí 0,75 až <1,5 boli v štúdii NAVIGATOR klasifikované ako čiastočne CA. Použitie hranice 1,5 preto vedie ku klasifikácii pacientov s čiastočne CA ako pacientov s CA, čo môže viesť k nadhodnoteniu účinnosti liečby, pričom za vhodnejšiu EAG považovala hranicu 1,0 [45, str. 209]. Hodnotiaca komisia pre NICE dospela k záveru, že použitie skóre ACQ-6 1,5 ako hraničnej hodnoty na definovanie stavov kontroly astmy je pre účely rozhodovania primerané [49, str. 17].
Akceptujeme s neistotou rozdelenie exacerbácií na stavy CE a NCE vrátane obmedzenia niektorých prechodov medzi zdravotnými stavmi (najmä z CA do NCE a z NCA do CE), pričom nie je dostatočne zrejmé, na základe akého predpokladu sú exacerbácie rozčlenené do dvoch samostatných zdravotných stavov a prečo nie sú modelované ako jeden spoločný stav exacerbácie. Evidujeme, že EAG v hodnotení NICE upozornila na neistotu spojenú s rozdelením exacerbácií na kontrolované a nekontrolované, vrátane obmedzenia niektorých prechodov, keďže exacerbácia sama osebe predstavuje prejav zhoršenej kontroly ochorenia [45 (str. 210)]. Komisia NICE však považovala zvolenú štruktúru modelu za akceptovateľnú pre rozhodovanie [49 (str. 18)].
Akceptujeme základné technické nastavenia modelu. Perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti, celoživotný časový horizont, 4-týždňová dĺžka cyklu a diskontácia 5 % pre náklady aj QALY sú v súlade so štandardným prístupom vo FE hodnoteniach chronických ochorení. Zároveň akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu. TEZE je modelované ako podanie fixnej dávky 210 mg na začiatku cyklu Q4W. Náklady na liečbu preto vznikajú okamžite po podaní lieku a neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu považujeme za primerané.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme s neistotou počiatočný podiel pacientov užívajúcich udržiavaciu liečbu OCS, ktorý bol vo FEM stanovený na 9,6 % podľa populácie klinickej štúdie NAVIGATOR [32]. Dostupné údaje z reálnej klinickej praxe zo Slovenska [50], Českej republiky [51] ako aj údaje z medzinárodných registrov pacientov s ťažkou astmou [52] naznačujú, že podiel pacientov s ťažkou astmou užívajúcich udržiavaciu dávku OCS môže byť vyšší ako v modelovanej populácii FEM. Avšak vzhľadom na malý počet pacientov v rámci vyššie uvedených zdrojov, ktorí by zodpovedali navrhovanému IO, je tento odhad spojený s neistotou. Podiel pacientov užívajúcich udržiavaciu liečbu OCS 9,6 % zodpovedá prínosom nameraným v štúdii NAVIGATOR a predstavuje konzervatívne nastavenie. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné nastavenia DR akceptujeme.

5.1.3 Klinická účinnosť

Zdroje dát

Mortalita

Neakceptujeme zapracované ohraničenie hodnôt mortality DR tak, aby nevznikali neprípustné záporné hodnoty. V rámci FEM sme identifikovali chybný vzorec týkajúci sa uvedeného ohraničenia (hárok Tezepelumab Trace, bunka DY14). Vzorec sme opravili v súlade so vzorcami uvedenými v nasledujúcich cykloch (stĺpec DY). Oprava vzorca nemala vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

Neakceptujeme modelovanie mortality v stavoch CA a NCA. V uvedených stavoch sme odstránili očistenie o mortalitu asociovanú s astmou a aplikovali iba všeobecnú mortalitu pre SR, ktorá zahŕňa aj úmrtia spojené s astmou. DR v týchto stavoch aplikuje všeobecnú mortalitu očistenú o mortalitu asociovanú s astmou zo slovenských zdrojov [47, 59].

Vzhľadom na nízky počet zaznamenaných udalostí (úmrtia na astmu podľa MKCH-10 J45 a J46) je mortalita asociovaná s astmou v mnohých vekových kategóriách nulová. Nulový počet zaznamenaných úmrtí v konkrétnej vekovej kategórii v rámci slovenských dát však nemusí znamenať nulové skutočné riziko mortality asociovanej s astmou, ale môže byť dôsledkom nízkej frekvencie udalosti a predstavuje významnú neistotu odhadu. Priamy odpočet takto pozorovanej mortality asociovanej s astmou od všeobecnej mortality preto vedie k tomu, že v niektorých vekových kategóriách je aplikovaná všeobecná mortalita „očistená“ o mortalitu asociovanú s astmou, zatiaľ čo v iných vekových kategóriách, v ktorých ŠÚ SR úmrtie v dôsledku astmy nezaznamenal, k žiadnemu očisteniu nedochádza. To vedie k vekovo variabilnému očisteniu mortality, ktoré môže byť významne ovplyvnené náhodným výskytom zriedkavých udalostí a nemusí odrážať skutočné vekovo špecifické riziko mortality asociovanej s astmou. Zároveň výpočet pravdepodobnosti úmrtia na astmu sa vzťahuje len na populáciu pacientov s astmou, nie na všeobecnú populáciu na Slovensku, a z tohto dôvodu nie je možné jednotlivé pravdepodobnosti úmrtia (spojené s astmou a vo všeobecnej populácii) od seba priamo odčítať.

Súčasne DR samostatne modeluje mortalitu asociovanú s exacerbáciami astmy na základe zahraničných zdrojov [53, 54, 55], pričom príslušné riziko aplikuje kontinuálne podľa veku naprieč jednotlivými rokmi života. V modeli tak dochádza ku kombinácii dvoch odlišných prístupov k zachyteniu mortality asociovanej s astmou – údajov s nízkou frekvenciou pozorovaných udalostí zo slovenskej populácie použitých na očistenie všeobecnej mortality v neexacerbačných stavoch a kontinuálneho odhadu zo zahraničných zdrojov použitého pre exacerbačné stavy. DR pritom nepreukázal, že tieto dva komponenty mortality sú metodologicky zosúladené a že ich kombinácia zabezpečuje konzistentné zachytenie mortality asociovanej s astmou v jednotlivých vekových kategóriách a modelovaných stavoch. V rámci výzvy na opravu č. 2 bol preto DR vyzvaný na zosúladenie zdrojov a metodológie modelovania mortality asociovanej s astmou. DR v tomto ohľade nevykonal žiadne úpravy. Vzhľadom na skutočnosť, že DR model podľa požiadaviek NIHO neupravil, odstránili sme chybné očistenie všeobecnej mortality o úmrtia spojené s astmou. Zmena zvýšila ICUR TEZE voči SoC o 0,2-tisíc €/QALY.

V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2 DR aktualizoval kalibrátor mortality odvodený zo štúdie Roche a kol. (2022) [56] tak, aby 2-ročná kumulatívna mortalita v CUA modeli zodpovedala pozorovanej mortalite na úrovni 8 %. Zmena modelovania mortality v jednotlivých neexacerbačných stavoch CA a NCA podľa NIHO a oprava vzorca pre ohraničenie hodnôt mortality (pozri vyššie) nemala významný vplyv na úroveň 2-ročnej kumulatívnej mortality (8,2 % v NIHO nastaveniach).

Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi

Akceptujeme s neistotou modelovanie PP po 1. roku liečby, ktoré vychádzajú z údajov pre podskupinu respondérov na biologickú liečbu v 1. roku v ramene TEZE. DR modeloval PP medzi jednotlivými stavmi v 1. roku liečby na základe údajov zo štúdií NAVIGATOR a SOURCE, pričom za respondéra bol považovaný pacient s akoukoľvek redukciou frekvencie exacerbácií alebo dávky mOCS oproti východiskovej hodnote. Táto definícia však nezodpovedá navrhovanému IO, podľa ktorého je za respondéra považovaný pacient s aspoň 50 % znížením ročnej frekvencie exacerbácií astmy. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 uviedol, že zmenu definície respondéra zohľadnil pri modelovaní zotrvania na liečbe. Neistota vyplýva z nekonzistentného uplatnenia definície respondéra vo FEM, nakoľko prísnejšie kritérium v súlade s navrhovaným IO nebolo pri modelovaní PP zohľadnené a bola použitá pôvodná širšia definícia respondéra.

Akceptujeme s neistotou aplikovanie multiplikátora frekvencie exacerbácií v modeli, ktorý DR aplikuje iba na PP zo stavu CA → do stavu CE alebo zo stavu NCA → do stavu NCE od druhého roku modelovania. Cieľom je zvýšiť absolútnu frekvenciu exacerbácií pozorovanú v klinickej štúdii NAVIGATOR [32] a priblížiť ju frekvencii predpokladanej v reálnej klinickej praxi, keďže pacienti v štúdii sú podľa DR intenzívnejšie monitorovaní, majú optimalizovanú liečbu a často lepšiu adherenciu, čo môže viesť k nižšej frekvencii klinických udalostí v porovnaní s bežnou praxou. Pri aplikácii multiplikátora DR zachováva relatívny rozdiel vo frekvencii exacerbácií medzi ramenami TEZE a SoC, pričom dodatočné exacerbácie pripisuje pacientom, ktorí by bez aplikácie multiplikátora zostali v pôvodnom stabilnom stave (CA alebo NCA). Neistotu predstavuje najmä spôsob aplikácie multiplikátora na PP v rámci modelu a to konkrétne: zvýšenie PP zo stavu CA → do stavu CE, resp. zo stavu NCA → do stavu NCE

viedlo k zníženiu PP v príslušnom východiskovom stave (CA → CA, resp. NCA → NCA), pričom PP medzi stavmi CA a NCA (CA → NCA, resp. NCA → CA) zostali nezmenené. DR tento postup odôvodnil predpokladom, že dodatočné prechody do stavu exacerbácie sa uskutočňujú na úkor pacientov, ktorí by inak zostali v pôvodnom stave, t. j. CA → CA, resp. NCA → NCA. DR však adekvátne neodôvodnil predpoklad nulového vplyvu zmien PP do stavu exacerbácie na PP medzi stavmi CA a NCA (CA → NCA, resp. NCA → CA). Takýto nepriamy vplyv zníženej distribúcie pacientov medzi zdravotnými stavmi (z CA do NCA) teda nie je priamo zachytený samotným multiplikátorom, ktorý upravuje iba prechodové pravdepodobnosti do exacerbácie.

OCS šetriaci účinok

Akceptujeme s neistotou DR predpoklad, že pacienti, u ktorých dôjde k redukcii dávky mOCS o 90 % a viac, úplne ukončia liečbu mOCS. Neistota vyplýva zo skutočnosti, že pacienti s redukciou dávky o 90 % môžu technicky naďalej užívať zvyškovú dávku mOCS, pričom model ich klasifikuje ako pacientov bez mOCS a priraďuje im zodpovedajúci profil účinnosti a rizika exacerbácií. Nie je preto isté, že klinický profil pacienta užívajúceho napríklad 10 % pôvodnej dávky mOCS je totožný s profilom pacienta, ktorý liečbu mOCS úplne ukončil. Interný odborník NIHO uviedol, že v prípade 90 % zníženia východiskovej dávky mOCS u pacienta predpokladá úplné vysadenie mOCS.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

5.1.4 Klinická bezpečnosť

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme absenciu poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. V modeli sme aplikovali tento pokles podľa Ara a Brazier, 2010 [57]. Model v DR nastavení predpokladá konštantnú úroveň kvality života v čase, bez zohľadnenia prirodzeného poklesu utility súvisiaceho so starnutím populácie. Vzhľadom na celoživotný časový horizont môže tento predpoklad viesť k nadhodnoteniu celkového prínosu. Zmena zvýšila ICUR TEZE voči SoC o 3,2-tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou modelované rozdielne utility v stavoch kontrolovanej a nekontrolovanej exacerbácie. EAG v rámci posúdenia neistoty súvisiacej so štruktúrou predloženého modelu (rozdelenie exacerbácií na kontrolované a nekontrolované) vykonala exploratívny scenár, ktorý predpokladal rovnaké utility pre kontrolované a nekontrolované exacerbácie [45, str. 228]. Táto zmena nemala významný vplyv na výsledok.

Ostatné nastavenia DR akceptujeme.

5.1.6 Náklady

Čas na liečbe (ToT, z angl. Time on Treatment)

Akceptujeme s neistotou použitie odlišných definícií respondéra v rámci modelovania ToT. V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2 DR upravil v 52. týždni podiel pacientov, ktorí sú v súlade s navrhovaným IO považovaní za respondérov (dosiahli najmenej 50 % zníženie ročnej frekvencie exacerbácií oproti východiskovej hodnote u pacientov s viac ako 2 exacerbáciami ročne a východiskovou hodnotou eozinofilov ≥ 150 buniek/µl a/alebo FeNO ≥ 25 ppb). DR však neupravil súvisiace parametre v modeli (PP a miera ukončenia liečby) v súlade s vyššie uvedenou definíciou respondéra. Miera ukončenia liečby preto naďalej vychádza z odlišnej definície respondéra (odpoveď na liečbu definovaná ako akákoľvek redukcia miery exacerbácií alebo akékoľvek zníženie dávky udržiavacej mOCS oproti východiskovej hodnote), čo predstavuje zdroj neistoty pri odhade ToT a jeho vplyvu na modelované náklady a prínosy.

Akceptujeme s neistotou dlhodobú extrapoláciu ToT nad rámec dostupného sledovania v klinických štúdiách NAVIGATOR a SOURCE, ktoré poskytujú údaje približne za 1 rok liečby (NAVIGATOR 52 týždňov, SOURCE 48 týždňov). Po 52. týždni prebieha vo FEM hodnotenie odpovede na liečbu, na základe ktorého pacienti pokračujú alebo ukončujú biologickú liečbu a prechádzajú do ramena SoC. Následné zotrvanie na liečbe je extrapolované počas celého časového horizontu FEM, pričom počet pacientov na liečbe sa ďalej znižuje už len v dôsledku mortality a prirodzeného ukončenia liečby (tzv. natural discontinuation). EAG skupina NICE upozornila, že po ukončení sledovania v klinických štúdiách sú ďalšie odhady ToT založené na extrapolácii. Keďže pacienti pokračujúci v liečbe generujú dodatočné klinické prínosy aj náklady počas celého časového horizontu modelu, neistota spojená s dlhodobým ToT môže mať vplyv na výsledky ekonomického hodnotenia [45, str. 209]. NICE túto neistotu zohľadnil, avšak modelovanie pokračovania liečby u respondérov po 12 mesiacoch akceptoval ako súčasť základného scenára [49, str. 16]. Keďže nie sú dostupné robustné dlhodobé údaje umožňujúce presnejšie modelovanie času na liečbe, nastavenie akceptujeme s neistotou.

Náklady na intervenciu a komparátory

Neakceptujeme úhradu za komparátor MEPO použitú v predloženom FEM. DR v modeli použil úhradu za liek Nucala 100 mg podľa ZKL platného k 1.9.2025 vo výške 747,37 € za balenie. V aktuálne platnom ZKL (platnom k 1.11.2026 - 30.11.2026) došlo k zmene úhrady zdravotnej poisťovne za liek Nucala 100 mg na 731,23 €. Úhradu za MEPO sme preto vo FEM aktualizovali podľa aktuálne platného ZKL. Zmena mala za následok nárast inkrementálnych nákladov voči MEPO o 1,2-tisíc €.

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

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme s neistotou predpoklad DR týkajúci sa následnej liečby pacientov. Model neuvažuje líniu následnej liečby po ukončení liečby TEZE alebo MEPO. Po ukončení biologickej liečby sú pacienti naďalej liečení SoC. Medzinárodné odporúčania na liečbu astmy GINA z roku 2025 [3] odporúčajú v prípade absencie efektu biologickej liečby tzv. switch na iný typ biologickej liečby, ak je dostupný. Oslovení klinickí odborníci A, B, D a E pre NIHO uviedli, že zaužívaná následná liečba po zlyhaní biologickej liečby zahŕňa opätovnú fenotypizáciu pacienta a následne výber ďalšej biologickej liečby podľa klinického fenotypu a biomarkerov.

U pacientov liečených MEPO neuvažujeme následnú liečbu, nakoľko v súčasnosti nemajú k dispozícii inú relevantnú biologickú liečbu a sú po ukončení liečby MEPO liečení SoC. U pacientov liečených v 1. línii TEZE by teoreticky prichádzala do úvahy následná liečba MEPO (v 2. línii). Vzhľadom na predpoklad podobnej účinnosti medzi MEPO a TEZE by klinický prínos v porovnaní TEZE → MEPO → SoC vs MEPO → SoC prinášal podobný klinický prínos ako v porovnaní TEZE → SoC vs. SoC. Teda zohľadnenie následnej liečby MEPO (v 2. línii) po TEZE (v 1. línii) by neviedlo k zmene výsledkov modelovaného prínosu liečby oproti scenáru, v ktorom sú pacienti po ukončení liečby TEZE ďalej liečení len SoC. Z uvedeného dôvodu v rámci CUA neuvažujeme následnú líniu liečby.

Neistota vyššie uvedeného nastavenia DR vyplýva zo zjednodušenia predloženého modelu, ktorý nezohľadňuje možnú 2+ líniu biologickej liečby, predpokladá výlučne pokračovanie liečby SoC a nemusí dostatočne reflektovať reálnu klinickú prax.

Ostatné náklady

Akceptujeme výpočet nákladov na AEs súvisiace s užívaním OCS. Vo FEM sú modelované AEs konkrétne pre diabetes mellitus 2. typu, osteoporózu, glaukóm, kataraktu, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie, cievnu mozgovú príhodu, poruchu funkcie obličiek, peptický vred a pneumóniu. Výskyt týchto ochorení vo FEM závisí od dávky a kumulatívnej expozície OCS a generuje dodatočné náklady zdravotnej starostlivosti.

DR odvodil náklady na jednotlivé AEs pomocou systému skupín súvisiacich diagnóz (DRG, z angl. Diagnosis Related Groups), pričom použil príslušný koeficient prípadového paušálu (KPP), ktorý vyjadruje relatívnu nákladovosť hospitalizačného prípadu, a celoslovenskú referenčnú základnú sadzbu pre rok 2025 používanú na výpočet úhrady

zdravotnej starostlivosti v systéme DRG (s výnimkou osteoporózy, pri ktorej boli náklady odvodené na základe jednotkových nákladov zdravotnej starostlivosti).

Spôsob výpočtu nákladov AEs: Náklad = KPP × základná sadzba

Evidujeme, že v čase hodnotenia boli dostupné novšie údaje pre rok 2026. Od roku 2026 však došlo k zmene metodiky určovania základných sadzieb a namiesto jednotnej celoslovenskej referenčnej základnej sadzby sa používajú odlišné základné sadzby podľa skupín poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Aktualizácia nákladov by si preto vyžadovala dodatočné predpoklady o type poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, pri ktorom by boli jednotlivé AEs manažované. Zároveň náklady na OCS-asociované AEs predstavujú len malú časť celkových nákladov FEM. V rámci hodnotenia sme testovali alternatívny scenár, v ktorom sme aplikovali 1,5-násobný nárast celoslovenskej referenčnej základnej sadzby z roku 2025, pričom zmena nemala významný vplyv na výsledok, preto nastavenie DR akceptujeme.

Akceptujeme s neistotou modelované frekvencie využívania zdravotnej starostlivosti podľa štúdie Willson a kol., 2014. Vzhľadom na nejasný spôsob spracovania odpovedí odborníkov v rámci štúdie nebolo možné spoľahlivo stanoviť štandardnú chybu odhadovaných hodnôt. DR preto štandardnú chybu stanovil arbitrárne vo výške jednej desatiny priemernej hodnoty. EAG pre NICE tento postup v kontexte obmedzení dostupných údajov považovala za primeraný, zároveň však uviedla, že takto stanovená hodnota môže podhodnocovať skutočnú mieru neistoty [45, str. 219].

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

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie FEM a kvalita FER

Predložený FEM bol technicky funkčný, výsledky sa prepočítavali automaticky a umožňovali reprodukovať výsledky prezentované vo FER. Štruktúra FEM bola prehľadná a jednotlivé vstupy boli vo väčšine prípadov dostatočne zdokumentované. Evidujeme, že niektoré metodické aspekty neboli v predloženom FER alebo FEM, prípadne v modeli dopadu na rozpočet dostatočne vysvetlené. Z uvedeného dôvodu bol DR počas hodnotenia oslovený prostredníctvom elektronickej komunikácie za účelom doplnenia a spresnenia týchto informácií.

Po doplnení požadovaných vysvetlení považujeme predloženú dokumentáciu za postačujúcu na posúdenie nákladovej efektívnosti a vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP).

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný FEM dodaný DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR (CUA analýza)

	TEZE	SoC
Roky života (nediskontované)	[redacted]	[redacted]
QALY		
Kontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
Nekontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
OCS burst	[redacted]	[redacted]
Návštevy v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Hospitalizácie	[redacted]	[redacted]
AE	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady (€)		
Náklady na stavy		
Kontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
Nekontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
OCS burst	[redacted]	[redacted]
Návštevy v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Hospitalizácie	[redacted]	[redacted]
AE	[redacted]	[redacted]
Náklady na lieky		
Biologická liečba	[redacted]	[redacted]
SoC	[redacted]	[redacted]
Orálne kortikosteroidy	[redacted]	[redacted]
Spolu (celkové náklady)	[redacted]	[redacted]
TEZE vs. SoC		
Inkrementálne QALY	-	[redacted]
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]
ICUR (€/QALY)	-	**44 106 €/QALY**
Prahová hodnota (€/QALY) [11]	-	73 052 €/QALY

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

Tabuľka 12: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR (CMA analýza)

	TEZE	MEPO
Náklady na pacienta (€)		
Spolu (celkové náklady)*	[redacted]	[redacted]
TEZE vs. MEPO		
Inkrementálne náklady (€)		[redacted]

** vzhľadom na predpoklad podobného klinického prínosu a použitie CMA zodpovedajú celkové náklady iba nákladom na biologickú liečbu*

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

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravu v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení (v prípade CUA) alebo vplyv na inkrementálne náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení (v prípade CMA).

CUA model (TEZE voči SoC):

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zapracovanie poklesu kvality života s vekom (-3,2-tisíc €/QALY)
- Odstránenie mortality asociovanej s astmou v stavom CA a NCA (-0,2-tisíc €/QALY)
- Oprava chybného vzorca pri ohraničení hodnôt mortality, aby nevznikali neprípustné záporné čísla (zmena nemá vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti)

CMA model (TEZE voči MEPO):

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zapracovanie úhrady za MEPO podľa aktuálneho ZKL (-1,2-tisíc €).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEZE voči SoC ICUR vo výške 47,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 73,1- tisíc €/QALY. TEZE dosahuje klinický prínos voči SoC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEZE voči MEPO inkrementálne náklady vo výške 1,2-tisíc €.

Aby Tezspire bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 995,48 € a zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade vo výške [redacted] €.

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu (CUA analýza)

	TEZE	SoC
Roky života (nediskontované)	[redacted]	[redacted]
QALY		
Kontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
Nekontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
OCS burst	[redacted]	[redacted]
Návštevy v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Hospitalizácie	[redacted]	[redacted]
AE	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady (€)		
Náklady na stavy		
Kontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
Nekontrolovaná astma	[redacted]	[redacted]
OCS burst	[redacted]	[redacted]
Návštevy v dôsledku AE	[redacted]	[redacted]
Hospitalizácie	[redacted]	[redacted]
AE	[redacted]	[redacted]
Náklady na lieky		
Biologická liečba	[redacted]	[redacted]
SoC	[redacted]	[redacted]
Orálne kortikosteroidy	[redacted]	[redacted]
Spolu (celkové náklady)	[redacted]	[redacted]
TEZE vs. SoC		
Inkrementálne QALY	-	[redacted]
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]
ICUR (€/QALY)	-	**47 524 €/QALY**
Prahová hodnota (€/QALY) [11]	-	73 052 €/QALY

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

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu (CMA analýza)

	TEZE	MEPO
Náklady na pacienta (€)		
Spolu (celkové náklady)*	[redacted]	[redacted]
TEZE vs. MEPO		
Inkrementálne náklady (€)		1 208 €

** vzhľadom na predpoklad podobného klinického prínosu a použitie CMA zodpovedajú celkové náklady iba nákladom na biologickú liečbu*

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 15: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo-efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	**Bez potreby dodatočnej zľavy**
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady. Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie.

<u>Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:</u>

- **Predpoklad o následnej liečbe (SoC) po ukončení biologickej liečby u pacientov v 1.línii.** Model po ukončení liečby TEZE alebo MEPO v 1. línii predpokladá pokračovanie liečby SoC a nezohľadňuje následnú biologickú liečbu pacientov. Neistota vyplýva zo zjednodušenia predloženého modelu, ktorý nezohľadňuje možnú 2+ líniu biologickej liečby, predpokladá výlučne pokračovanie liečby SoC a nemusí dostatočne reflektovať reálnu klinickú prax (t. j. pacienti liečení TEZE v 1. línii liečby by mohli byť liečení MEPO v následnej línii).
- **Modelovanie PP po 1. roku liečby na základe nekonzistentnej definície respondéra (pacienta odpovedajúceho na liečbu) v 1. roku liečby.** Neistota vyplýva z použitia širšej definície respondéra pri modelovaní PP medzi zdravotnými stavmi po prvom roku liečby, ktorá zahŕňa akúkoľvek redukciu frekvencie exacerbácií alebo dávky mOCS oproti východiskovej hodnote. Táto definícia nie je v súlade s navrhovaným IO, ktoré vyžaduje najmenej 50 % zníženie ročnej frekvencie exacerbácií, čo môže viesť k nadhodnoteniu dlhodobého klinického prínosu TEZE.
- **Modelovanie ToT na základe nekonzistentnej definície respondéra.** Zdroj neistoty predstavuje použitie širšej definície respondéra (podľa definície v štúdii NAVIGATOR), než stanovuje navrhované IO, pričom parametre určujúce ukončenie liečby naďalej vychádzajú z tejto širšej definície. DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2 upravil podiel respondérov v súlade s navrhovaným IO, avšak iba v 52. týždni. Model preto nemusí spoľahlivo zachytávať podiel pacientov, ktorí spĺňajú kritériá na pokračovanie v liečbe, ako aj dĺžku ich zotrvania na liečbe.
- **Modelovanie rozdielnych utilít v stavoch CE a NCE.** Neistota vyplýva z rozdelenia exacerbácií na kontrolované a nekontrolované ako dvoch samostatných zdravotných stavov v rámci modelu a predpokladu, že uvedené stavy sa líšia z hľadiska kvality života pacientov, pričom veľkosť tohto rozdielu nemusí byť podložená dostatočne robustnými klinickými údajmi alebo spoľahlivými odhadmi utilít.
- **Predpoklad vysadenia mOCS u pacientov, u ktorých došlo k redukcii východiskovej dávky aspoň o 90 %.** Neistota vyplýva z predpokladu DR, že redukcia dávky mOCS o najmenej 90 % predstavuje úplné vysadenie liečby, hoci pacienti by mohli v skutočnosti naďalej užívať zvyškovú dávku. Model takýmto pacientom priraďuje profil účinnosti a rizika zodpovedajúci pacientom bez mOCS, čo nemusí plne zodpovedať ich skutočnému klinickému stavu.

<u>Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:</u>

- **Aplikovanie multiplikátora frekvencie exacerbácií iba na vybrané PP zo stavov CA do stavov CE a NCA do stavov NC.** Neistota súvisí s nedostatočným odôvodnením DR predpokladu, že zvýšenie pravdepodobnosti prechodu do stavov exacerbácie (CA → CE, resp. NCA → NCE) ovplyvňuje iba

pravdepodobnosť zotrvania v pôvodnom zdravotnom stave (CA → CA, resp. NCA → NCA), zatiaľ čo PP medzi stavmi kontrolovanej a nekontrolovanej astmy zostávajú nezmenené (CA → NCA, resp. NCA → CA). Tento predpoklad nemusí dostatočne zohľadňovať vzájomný vzťah medzi zvýšenou frekvenciou exacerbácií a zmenami kontroly ochorenia.

- **Rozdelenie exacerbácií na stavy CE a NCE vrátane obmedzenia niektorých prechodov medzi zdravotnými stavmi.** Neistota spočíva v nedostatočnom odôvodnení rozdelenia exacerbácií na kontrolované a nekontrolované a v obmedzení niektorých prechodov, najmä z CA do NCE a z NCA do CE. Zvolená štruktúra modelu nemusí plne odrážať klinický priebeh astmy, čo môže ovplyvniť rozdelenie pacientov medzi zdravotnými stavmi a následne modelované prínosy a náklady.
- **Modelovanie zotrvania pacientov na liečbe (ToT) na základe krátkodobých údajov zo štúdií NAVIGATOR a SOURCE (trvanie max. 52 týždňov).** Neistota vyplýva z obmedzenej dostupnosti dlhodobých údajov o zotrvaní pacientov na liečbe, keďže štúdie NAVIGATOR a SOURCE poskytujú údaje maximálne za 52 týždňov, zatiaľ čo model extrapoluje trvanie liečby na celoživotný horizont. Dlhodobé zotrvanie pacientov na liečbe a miera jej ukončovania tak nie sú podložené priamymi klinickými údajmi.
- **Definícia stavov CA a NCA na základe skóre dotazníka ACQ-6, pričom hranica je stanovená na úrovni 1,5.** Neistota súvisí so stanovením hraničnej hodnoty skóre ACQ-6 na rozlíšenie kontrolovanej a nekontrolovanej astmy, keďže nie je jednoznačne určené, ktorá hodnota najlepšie zodpovedá úrovni kontroly ochorenia v klinickej praxi. Použitie hranice 1,5 namiesto 1,0 môže viesť k nesprávnej klasifikácii pacientov s čiastočne CA a ich zaradeniu do modelovaných zdravotných stavov, čo môže mať dopad na odhad klinického prínosu intervencie a výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti podľa Willson a kol. (2014), pričom štandardné chyby merania boli stanovené ako 1/10 hodnôt priemeru.** Neistota vyplýva z arbitrárneho stanovenia štandardných chýb vo výške jednej desatiny priemernej hodnoty, keďže dostupné údaje neumožňovali ich spoľahlivý výpočet, nakoľko takto stanovené hodnoty nemusia dostatočne zachytávať skutočnú variabilitu vo využívaní zdravotnej starostlivosti.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- **Podiel pacientov užívajúcich udržiavaciu liečbu mOCS pri vstupe do modelu, odvodený z populácie klinickej štúdie NAVIGATOR (9,6 %).** Neistota vyplýva z možného rozdielu medzi podielom pacientov užívajúcich udržiavaciu liečbu OCS v populácii štúdie NAVIGATOR a skutočným podielom v slovenskej populácii pacientov s ťažkou astmou. Vzhľadom na nedostupnosť reprezentatívnych údajov pre slovenskú populáciu nie je možné spoľahlivo posúdiť, či je tento podiel v podmienkach slovenskej klinickej praxe vyšší, ani kvantifikovať prípadný rozdiel. V prípade vyššieho skutočného podielu pacientov užívajúcich udržiavaciu liečbu OCS by model mohol podhodnocovať prínos TEZE súvisiaci s redukciou alebo vysadením tejto liečby.

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

Neakceptujeme použitie celkovej populačnej prevalencie a incidencie astmy aplikovanej na populáciu Slovenskej republiky ako východiskového kroku pri odhade pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) spĺňajúcich IO TEZE ani pre skupinu pacientov spĺňajúcich IO MEPO. Výpočet sme upravili tak, že ako východiskovú populáciu používame údaje zo Zdravotníckej ročenky za rok 2024, upravené na príslušnú vekovú populáciu podľa IO (≥12 rokov pre TEZE, ≥18 rokov pre MEPO).
DR odvodzuje počet pacientov aplikovaním európskej prevalencie a incidencie astmy na celú populáciu Slovenskej republiky. Za vhodnejší základ pre odhad populácie pacientov vhodných na biologickú liečbu považujeme počet pacientov s diagnózou astmy zachytených v slovenskom zdravotníckom systéme podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI). Pri výpočte sme použili najaktuálnejšie NCZI údaje zo Zdravotníckej ročenky za rok 2024 o počte pacientov s diagnózou astmy (J45.0 – J46) (PSVL) alebo zistených (PBVL) v sledovanom roku a následne sme aplikovali rovnaký postup redukcie populácie ako DR.

Tabuľka 16: NIHO výpočet prevalentných a incidentných pacientov s astmou

Spôsob výpočtu	Populácia	Absolútny počet	Zdroj:
a	Počet obyvateľov SR	5 422 069	NCZI [58]
b	Počet obyvateľov SR starších ako 12 rokov	4 734 605	NCZI [59]
c	Počet obyvateľov SR starších ako 18 rokov	4 393 726	NCZI [59]
d	Počet pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46)	105 455	Zdravotnícka ročenka 2024 [60]
e = (b/a)*d	**Výsledný počet prevalentných pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46), starších ako 12 rokov**	**92 084**	*NIHO výpočet*
f = (c/a)*d	**Výsledný počet prevalentných pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46), starších ako 18 rokov (pomocný výpočet)**	**85 455**	*NIHO výpočet*
g	Počet pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46) zistených v sledovanom roku	14 458	Zdravotnícka ročenka 2024 [60]
h = (b/a)*g	**Výsledný počet incidentných pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46) zistených v sledovanom roku, starších ako 12 rokov**	**12 625**	*NIHO výpočet*
i = (c/a)*g	**Výsledný počet incidentných pacientov s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46) zistených v sledovanom roku, starších ako 18 rokov**	**11 716**	*NIHO výpočet*

Zdroj: NIHO spracovanie na základe [61] dodaným DR

Neakceptujeme podiel pacientov s ťažkou astmou použitý DR pri výpočte PSVL a PBVL pacientov. Výpočet sme aktualizovali použitím údajov NCZI zo Zdravotníckej ročenky za rok 2024 pri zachovaní metodiky publikácie Pružinec (2018) [61].
DR použil podiel pacientov s ťažkou astmou 6,59 % z publikácie Pružinec (2018) [61], ktorá využíva údaje NCZI za rok 2016. Metodiku publikácie akceptujeme, avšak vzhľadom na dostupnosť novších údajov sme použili najaktuálnejšie údaje zo Zdravotníckej ročenky NCZI za rok 2024 [60]. Uvedená úprava lepšie reflektuje aktuálny počet pacientov s ťažkou astmou v Slovenskej republike. Výpočet podielu ťažkej astmy podľa NIHO uvádza Tabuľka 17.

Tabuľka 17: NIHO výpočet podielu ťažkej astmy

Spôsob výpočtu	**Populácia**	**Absolútny počet**	**Zdroj:**
a	Počet pacientov s Bronchiálnou astmou (J45.0 – J45.9)	87 554	Zdravotnícka ročenka 2024 [60]
b	Počet pacientov s ťažkou perzistujúcou astmou	5 741	Zdravotnícka ročenka 2024 [60]
c = % podiel (b/a)	**Výsledný podiel pacientov s ťažkou astmou**	**6,56 %**	*NIHO výpočet*

Zdroj: NIHO spracovanie na základe [61] dodaným DR

DR pri odhade počtu pacientov na liečbe TEZE rozdeľuje populáciu pacientov na dve skupiny:

- Populácia A: skupina pacientov spĺňajúcich IO TEZE (Tabuľka 18),
- Populácia B: skupina pacientov spĺňajúcich IO MEPO, ale doposiaľ neliečených MEPO, t. j. PBVL pacienti v rámci IO MEPO (Tabuľka 19).

Tabuľka 18: NIHO výpočet PSVL a PBVL pacientov: populácia A

Spôsob výpočtu		**% podiel**	**Absolútny počet**	**Zdroj:**
Prevalencia - PSVL				
a	Prevalentní pacienti s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46), starší ako 12 rokov		92 084	*Tabuľka 16*
b = % podiel * a	Ťažká astma (ICS/LABA)	6,56 %	6 038	*Tabuľka 17*
c = % podiel * b	Nekontrolovaná astma	50,00 %	3 019	[62]
d = % podiel * c	Exacerbácie ≥2	62,90 %	1 899	[63]
e = % podiel * d	s ≥150 eozinofilmi/µl v krvi alebo FeNO ≥25 ppb	70,00 %	1 329	DR odhad [64]
Incidencia - PBVL				
a	Incidentní pacienti s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46) starší ako 12 rokov		12 625	*Tabuľka 16*
b = % podiel * a	Ťažká astma (ICS/LABA)	6,56 %	828	*Tabuľka 17*
c = % podiel * b	Nekontrolovaná astma	50,00 %	414	[62]
d = % podiel * c	Exacerbácie ≥2	62,90 %	260	[63]
e = % podiel * d	s ≥150 eozinofilmi/µl v krvi alebo FeNO ≥25 ppb	70,00 %	182	DR odhad [64]

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

Tabuľka 19: NIHO výpočet PSVL a PBVL pacientov: populácia B

Spôsob výpočtu		% podiel	Absolútny počet	Zdroj:
Prevalencia - PSVL, pomocný výpočet				
a	Prevalentní pacienti s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46), starší ako 18 rokov		85 455	*Tabuľka 16*
b = % podiel * a	Ťažká astma (ICS/LABA)	6,56 %	5 603	*Tabuľka 17*
c = % podiel * b	Nekontrolovaná astma	50,00 %	2 802	[62]
d = % podiel * c	FEV < 80 %	72,10 %	2 020	[65]
e = % podiel * d	Exacerbácie ≥2	62,90 %	1 271	[63]
f = % podiel * e	s ≥300 eozinofilmi/µl v krvi	40,00 %	508	DR odhad [64]
Incidencia - PBVL (skupina doposiaľ neliečená biologickou liečbou v rámci IO MEPO)				
a	Incidentní pacienti s diagnózou: Astma, status asthmaticus (J45.0 – J46) starší ako 18 rokov		11 716	*Tabuľka 16*
b = % podiel * a	Ťažká astma (ICS/LABA)	6,56 %	768	*Tabuľka 17*
c = % podiel * b	Nekontrolovaná astma	50,00 %	384	[62]
d = % podiel * c	FEV < 80 %	72,10 %	277	[65]
e = % podiel * d	Exacerbácie ≥2	62,90 %	174	[63]
f = % podiel * e	s ≥300 eozinofilmi/µl v krvi	40,00 %	70	DR odhad [64]

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

Neakceptujeme penetráciu trhu použitú DR pre populáciu A ani pre populáciu B. Penetráciu trhu sme upravili v súlade s Metodickou príručkou MZ SR.
DR odvodil penetráciu trhu tak, že v prípade populácie A predpokladá pri PSVL aj PBVL pacientoch postupný nástup na liečbu počas celého päťročného horizontu analýzy, pričom najvyššia penetrácia je dosiahnutá až v piatom roku a pre populáciu B predpokladá pri PBVL pacientoch najvyššiu penetráciu v druhom roku.
V súlade s Metodickou príručkou MZ SR sme pri populácii PSVL populácie A nastavili dosiahnutie maximálnej penetrácie v druhom roku po kategorizácii a pri populáciách PBVL populácií A aj B sme nastavili dosiahnutie maximálnej penetrácie v treťom roku po kategorizácii, pričom maximálna penetrácia bola následne zachovaná aj vo štvrtom a piatom roku analýzy.
V prípade PSVL populácie B akceptujeme predpoklad DR o nulovej penetrácii, keďže neuvažujeme prechod pacientov aktuálne liečených MEPO na liečbu TEZE. NIHO odhad penetrácie trhu uvádza Tabuľka 20.

Neakceptujeme spôsob výpočtu počtu pacientov začínajúcich liečbu TEZE použitý DR. DR odhaduje počet pacientov na liečbe TEZE ako súčet populácie A a populácie B. Takýto prístup vedie k dvojitému započítaniu časti pacientov, keďže populácia B predstavuje podmnožinu populácie A (je už zahrnutá v populácii pacientov spĺňajúcich IO TEZE). Za účelom eliminácie dvojitého započítania sme populáciu A upravili na skupinu pacientov spĺňajúcich IO TEZE, ale nie IO MEPO (t. j. skupinu pacientov liečených výhradne SoC). Túto populáciu sme odvodili ako rozdiel medzi populáciou pacientov spĺňajúcich IO TEZE (pôvodná populácia A) a populáciou pacientov spĺňajúcich IO MEPO (populácia B), a to osobitne pre PSVL aj PBVL.
Počet pacientov na liečbe TEZE sme následne odhadli ako súčet pacientov z populácie A a populácie B. Odhad počtu pacientov začínajúcich liečbu TEZE podľa NIHO uvádza Tabuľka 20.

Neakceptujeme absenciu modelovania následnej liečby a nezahrnutie pacientov liečených následnou biologickou liečbou (TEZE v 2. línii) do modelovaného počtu pacientov vhodných na liečbu intervenciou. V rámci výpočtu populácie PSVL a PBVL populácie B DR nezohľadňuje pacientov, ktorí by mohli byť liečení intervenciou v následnej, t. j. 2. línii biologickej liečby po predchádzajúcej biologickej liečbe MEPO. Následná liečba TEZE v 2. línii bola modelovaná z populácie B, t. j. pacientov vhodných na liečbu MEPO v 1. línii, ktorí však MEPO v danom čase neužívajú. Kým vo FEM sa vzhľadom na predpoklad porovnateľného klinického prínosu TEZE a MEPO a absenciu očakávaného dodatočného klinického prínosu pri zohľadnení následnej liečby (sekvenčné podávanie uvedených liečiv) neočakáva významný vplyv na výslednú nákladovú efektívnosť, v BIA má zahrnutie následnej liečby význam z hľadiska stanovenia počtu pacientov, ktorí môžu byť v jednotlivých rokoch liečení intervenciou (v 1. a 2. línii), a teda aj z hľadiska odhadu vplyvu na rozpočet. V populácii PSVL vhodných na liečbu MEPO sme uvažovali pacientov, ktorí liečbu MEPO ukončia z akéhokoľvek dôvodu, a následne budú zaradení ako potenciálni kandidáti na liečbu

TEZE v 2. línii. V prípade PBVL pacientov, ktorí sa v budúcnosti stanú vhodnými na liečbu MEPO v 1. línii, bola možnosť liečby TEZE v 2. línii uvažovaná u podskupiny pacientov, ktorí po 12 mesiacoch liečby MEPO ukončia liečbu z dôvodu nedostatočnej odpovede v súlade s IO.

Tabuľka 20: NIHO odhad penetrácie trhu a počtu pacientov začínajúcich liečbu TEZE v 1. a 2. línii

Odhadovaná penetrácia a počet pacientov začínajúcich liečbu v 12 mesačných obdobiach	**1. – 12. mesiac**	**13. – 24. mesiac**	**25. – 36. mesiac**	**37. –48. mesiac**	**49. – 60. mesiac**
Populácia A (skupina pacientov liečených výhradne SoC, t. j. spĺňajúcich IO TEZE, ale nie IO MEPO)					
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	821	-	-	-	-
Penetrácia pre rameno PSVL	15 %	35 %	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 1. línii z ramena PSVL	123	164	-	-	-
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	113	113	113	113	113
Penetrácia pre rameno PBVL	15 %	25 %	35 %	35 %	35 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 1. línii z ramena PBVL	17	28	39	39	39
Spolu populácia A	140	192	39	39	39
Populácia B (skupina pacientov spĺňajúcich IO MEPO, ale doposiaľ neliečených MEPO)					
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	508	428	361	305	257
Penetrácia pre rameno PSVL	-	-	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 1. línii z ramena PSVL	-	-	-	-	-
Miera ukončenia liečby z akýchkoľvek dôvodov	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 2. línii z ramena PSVL (zlyhali na MEPO)	■	■	■	■	■
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	70	70	70	70	70
Penetrácia pre rameno PBVL	40 %	45 %	50 %	50 %	50 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 1. línii z ramena PBVL	28	31	35	35	35
Miera ukončenia liečby v dôsledku prehodnotenia odpovede na liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou v 2. línii z ramena PBVL (zlyhali na MEPO)	■	■	■	■	■
Spolu populácia B	106	99	93	85	79
Spolu celkom (populácia A +B)	**246**	**291**	**132**	**125**	**118**

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

Neakceptujeme úhradu za MEPO. Aplikujeme úhradu podľa aktuálne platného ZKL 11/2026 vo výške 731,23 € [24].

Neakceptujeme spôsob započítavania nákladov na SoC v modeli dopadu na rozpočet (BIM, z angl. Budget Impact Model). Náklady na SoC sme nastavili na 0 € vo všetkých ramenách modelu a v analýze sme ponechali iba náklady biologických liekov. Keďže pacienti sú vždy liečení SoC, či už užívajú alebo neužívajú biologickú liečbu, nie je nutné náklady na SoC zahrnúť do modelu.

Neakceptujeme predpoklad DR o zaradení lieku Tezspire do ZKL od 01.12.2026. Odhad dátumu vstupu do ZKL zo strany DR považujeme vzhľadom na čas publikovania hodnotenia za nereálny. Predpokladaný dátum zaradenia lieku Tezspire do ZKL sme upravili na 01.02.2027.

Akceptujeme ostatné nastavenia DR aplikované v BIM.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liečbu liekom Tezspire (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok (25. – 36. mesiac) od kategorizácie vo výške [redacted] € a čistý dopad liečby liekom Tezspire vo výške [redacted] €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z použitých predpokladov pri výpočte cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 21 a Tabuľka 22).

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	2028	2029	2030	2031
Počet začínajúcich pacientov	225	287	145	125	119
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	215	439	502	561
Počet pacientov spolu	225	502	585	627	680
Náklady na liek Tezspire pri požadovanej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na liek Tezspire pri nákladovo-efektívnej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na nahrádzanú liečbu (MEPO)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Predpokladaný dátum vstupu 01.02.2027.*

Pozn.: náklady na liek Tezspire sa rovnajú hrubému dopadu na rozpočet

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

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet začínajúcich pacientov	246	291	132
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	231	457
Počet pacientov spolu	246	522	589
Náklady na liek Tezspire pri požadovanej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na liek Tezspire pri nákladovo-efektívnej úhrade ([redacted] €)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na nahrádzanú liečbu (MEPO)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pozn.: náklady na liek Tezspire sa rovnajú hrubému dopadu na rozpočet

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu BIM, 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 ujmách 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 indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva 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)

Oslovení klinickí odborníci sa zhodli, že liečba Tezspire predstavuje významný klinický prínos pre pacientov s ťažkou nekontrolovanou astmou, najmä v podobe redukcie exacerbácií, zlepšenia kontroly symptómov, pľúcnych funkcií a kvality života pacientov.

Klinická odborníčka D označila liečbu za prínosnú najmä pre pacientov, ktorí nedosiahli uspokojivú odpoveď na už dostupné biologické lieky. Klinickí odborníci A, B, E uviedli, že významný prínos možno očakávať naprieč fenotypmi astmy vrátane pacientov s nižšou eozinofíliou alebo po zlyhaní predchádzajúcej biologickej liečby. Rovnako klinická

odborníčka C zdôraznila očakávanú účinnosť aj u neeozinofilných a nealergických foriem astmy vzhľadom na mechanizmus účinku liečiva. Tento potenciálny prínos naprieč fenotypmi však môže byť v súčasnosti v klinickej praxi limitovaný navrhovaným IO lieku Tezspire, ktoré je zamerané primárne na pacientov s eozinofilným typom zápalu.

Vstupy odborníkov ani dostupné klinické dôkazy neidentifikovali významné etické prekážky, ktoré by bránili identifikovaniu prínosov a strát liečby Tezspire. Klinickí odborníci A, E upozornili na potrebu realistického nastavenia očakávaní pacientov, aby biologická liečba nebola vnímaná ako kuratívna, ale ako dlhodobá kontrolná intervencia.

Je však potrebné zohľadniť určitú mieru neistoty vyplývajúcu z obmedzení dostupných klinických dôkazov. Tá súvisí najmä s absenciou priameho porovnania s MEPO a s tým spojeným využitím nepriamych porovnaní, nesplnením primárneho koncového ukazovateľa v štúdii SOURCE v celkovej populácii pacientov a obmedzenou veľkosťou niektorých analyzovaných populácií a podskupín, najmä v štúdii SOURCE.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Oslovení klinickí odborníci neidentifikovali významné profesijné prekážky implementácie liečby Tezspire do klinickej praxe. Klinickí odborníci A a E zhodne uviedli, že z pohľadu tradičnej roly lekára môže dôjsť k posunu smerom k viac personalizovanej, biomarkerom riadenej medicíne, čo však skôr posilňuje odbornú lekársku autonómiu.

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.).

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Podľa vstupov klinických odborníkov A, B a E je manažment pacientov s ťažkou nekontrolovanou astmou zabezpečený v ambulantnom prostredí. Diagnostika zahŕňa potvrdenie variability bronchiálnej obštrukcie pomocou spirometrie a bronchodilatačného testu, fenotypizáciu ochorenia vrátane hodnotenia eozinofilov, FeNO a IgE, ako aj vylúčenie nedostatočnej adherencie, nesprávnej inhalačnej techniky a komorbidít. Rovnako, klinická odborníčka C uviedla, že pacienti sú dlhodobo manažovaní pneumológom a klinickým imunológom podľa odporúčaní GINA.

Vstupy odborníkov neidentifikovali potrebu špeciálneho vybavenia, hospitalizácie ani zásadnej dodatočnej organizačnej záťaže oproti existujúcim biologickým liečbam. V porovnaní so SoC, ktorá pozostáva najmä z inhalačne alebo perorálne podávaných liekov, liečba Tezspire vyžaduje pravidelné podávanie subkutánnych injekcií. Táto organizačná záťaž je čiastočne zmiernená tým, že po zaškolení si môže liek podávať pacient alebo jeho opatrovateľ v domácom prostredí.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Klinickí odborníci A, B a E potvrdili, že biologická liečba ťažkej astmy vrátane Tezspire spadá do kompetencie pneumológa alebo klinického imunológa/alergológa. Indikácia liečby je založená na zhodnotení závažnosti

ochorenia, počtu exacerbácií a biomarkerov, najmä eozinofilov a FeNO. V súlade s SPC má liečbu začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, pre ktoré je liek Tezspire indikovaný. Navrhované IO zároveň stanovuje podmienku pretrvávajúcej nedostatočnej kontroly ochorenia napriek vysokým dávkam ICS/LABA a pokračovanie liečby podmieňuje dosiahnutím aspoň 50 % redukcie ročnej frekvencie exacerbácií po prvých 12 mesiacoch liečby. Hradenie liečby má podľa navrhovaného IO podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup pacientskej organizácie.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Klinickí odborníci A, B a E uviedli, že aj pri dostupnosti biologickej liečby pre ťažkú astmu existujú skupiny pacientov s obmedzeným alebo oneskoreným prístupom k optimálnej liečbe, najmä z organizačných dôvodov (diagnostika a dostupnosť centier), úhradových a sociálnych faktorov. Zároveň odborníci A a E zdôraznili potrebu zabezpečenia rovného prístupu pacientov k biologickej liečbe naprieč jednotlivými regiónmi Slovenska a poukázali aj na rozdiely v dostupnosti liečby Tezspire medzi Slovenskom a niektorými inými členskými štátmi EÚ (napr. Česká republika od roku 2024), čo môže predstavovať nerovnosť v prístupe pacientov k inovatívnej biologickej liečbe v rámci EÚ. Klinická odborníčka C navyše dodala, že dostupnosť liečby môže byť podmienená uznaním indikácie aj zo strany zdravotných poisťovní, čo môže ovplyvniť rovnosť prístupu pacientov k liečbe.

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup pacientskej organizácie.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup pacientskej organizácie. Pacient by mal byť informovaný o cieľoch biologickej liečby, očakávanom prínose liečby (najmä redukcia exacerbácií, zlepšenie kontroly astmy a zníženie potreby OCS), spôsobe podávania lieku a potrebe dlhodobého hodnotenia odpovede na liečbu. Dôležitou súčasťou komunikácie je aj edukácia o správnom používaní základnej inhalačnej liečby ICS, keďže liek Tezspire je podávaný ako prídavná liečba k SoC.

Liečba Tezspire si vyžaduje spoluprácu viacerých zdravotníckych pracovníkov, najmä pneumológa, klinického imunológa/alergológa a ambulantného personálu zabezpečujúceho podávanie a monitorovanie liečby. Z uvedeného dôvodu môže existovať riziko nejednotnej komunikácie o očakávaniach od liečby alebo o kritériách hodnotenia odpovede na liečbu.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Podľa SPC lieku Tezspire sa liek nemá používať na liečbu akútnych exacerbácií astmy a kortikosteroidová liečba sa po začatí liečby Tezspire nemá náhle ukončiť. Zvýšená opatrnosť je potrebná najmä u pacientov so závažnými infekciami a u pacientov s anamnézou hypersenzitívnych reakcií alebo anafylaxie. V prípade vzniku závažnej infekcie alebo závažnej hypersenzitívnej reakcie sa odporúča liečbu prerušiť. Osobitnú pozornosť si vyžadujú aj gravidné a dojčiace ženy, keďže údaje o použití Tezspire počas gravidity sú obmedzené a jeho použitiu odporúča vyhnúť, pokiaľ očakávaný prínos pre matku neprevýši možné riziko pre plod. Rovnako sa odporúča individuálne zvážiť prínosy liečby pre matku a dieťa počas dojčenia [21].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

[1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Tezspire a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38058, ID 38059 – typ A1N – Tezspire (tezepelumab); dostupné 2/2026 z odkazov: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38058; https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38059. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[2] Palencar M., Stanak M.; Liečivo Fasenra (benralizumab) na liečbu ťažkej prieduškovej astmy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 8; 2022; Bratislava: NIHO.

[3] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2025 (Updated November 2025). Použité dňa 16.2.2026. Dostupné na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf

[4] Sears, M. R., Greene, J. M., Willan, A. R., Wiecek, E. M., Taylor, D. R., Flannery, E. M., ... & Poulton, R. (2003). A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. New England Journal of Medicine, 349(15), 1414-1422.

[5] Quirce, S., Heffler, E., Nenasheva, N., Demoly, P., Menzies-Gow, A., Moreira-Jorge, A., ... & Hanania, N. A. (2020). Revisiting late-onset asthma: clinical characteristics and association with allergy. *Journal of asthma and allergy*, 743-752.

[6] Lange-Vaidya, N. (2025). *Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis*. UpToDate., Použité dňa 19.2.2026. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis?search=asthma%20course&topicRef=521&source=related_link#H28

[7] Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) 2011-2025, Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10.revízia (MKCH-10). Použité dňa 16.2.2026. Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/MKCH-10-Revizia.aspx

[8] Israel, E., & Reddel, H. K. (2017). Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *New England Journal of Medicine*, *377*(10), 965-976.

[9] Oppenheimer, J., Hoyte, F. C., Phipatanakul, W., Silver, J., Howarth, P., & Lugogo, N. L. (2022). Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *129*(2), 169-180.

[10] Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*, *18*(5), 716-725.

[11] Teřl M, Sedlák V, Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. 1st ed. Semily: Nakladatelství GEUM; 2022–2023. ISBN: 978-80-87969-64-9.

[12] Palencar M., Stanak M.; Liečivo Fasenra (benralizumab) na liečbu ťažkej prieduškovej astmy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 8; 2022; Bratislava: NIHO.

[13] Litonjua, A. A., & Weiss, S. T. (2015). Risk factors for asthma. UpToDate., Použité dňa 16.2.2026. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma?search=asthma%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1#H32

[14] Patchen, B. K., Best, C. M., Boiteau, J., Solvik, B. S., Vonderschmidt, A., Xu, J., ... & Cassano, P. A. (2025). Vitamin D supplementation in pregnant or breastfeeding women or young children for preventing asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).

[15] Gilliland, F. D., Islam, T., Berhane, K., Gauderman, W. J., McConnell, R., Avol, E., & Peters, J. M. (2006). Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *174*(10), 1094-1100.

[16] Coogan, P. F., Castro-Webb, N., Yu, J., O'Connor, G. T., Palmer, J. R., & Rosenberg, L. (2015). Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *191*(2), 168-176.

[17] Global Initiative for Asthma (GINA). Summary Guide for Asthma Management and Prevention For Adults, Adolescents and Children 6–11 Years A Summary Guide for Health Professionals (Updated 2025). Použité dňa 16.2.2026. Dostupné na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Summary-Guide-2025-WEB_FINAL-WMS.pdf

[18] Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R., Kašák, V., Kočí, T., Novotná, B., Panzner, P., Seberová, E., Sedlák, V., & Zindr, V. (2019). *Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu* (3. vydání). Česká pneumologická a ftizeologická společnost. Použité dňa 18.2.2026. Dostupné na: https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines/?potvrzeni1=1&potvrzeni2=1&potvrdit=ANO%0D%0A%0D%0A++++Vstoupit#

[19] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Global Health Data Exchange, *GBD Results*: *Asthma data* [Data set], VizHub, University of Washington (2026)., Použité dňa 19.2.2026. Dostupné na: https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/

[20] Hrubiško, M., & Čižnár, P. (2010). *Asthma bronchiale: Národné smernice pre terapiu*. Vydavateľstvo BONUS (Bratislava). Dostupné dňa 23.2.2026 na: https://www.spfs.sk/images/guidelines/Asthma%20bronchiale%20N%C3%A1rodn%C3%A9%20smernice%202010.pdf

[21] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Tezspire., Použité dňa 19.2.2026. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_sk.pdf

[22] Emson, C., Diver, S., Chachi, L., Megally, A., Small, C., Downie, J., ... & Brightling, C. E. (2020). CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respiratory research*, *21*(1), 265.

[23] EMA, Tezspire. Použité dňa: 27.02.2026 Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire#authorisation-details.

[24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2026 – 30.11.2026; Časť: Zoznam liekov., Dostupné 12.10.2026 na: https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov

[25] Všeobecná zdravotná poisťovňa (VšZP); Zoznam liekov, ktoré hradí VšZP nad rámec kategorizácie, Dostupné 03.03.2026 na: https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/

[26] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Dostupné 03.03.2026 na: https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/

[27] Dôvera; Predchádzajúci súhlas k úhrade nekategorizovaných liekov, Dostupné 03.03.2026 na: https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas

[28] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; dostupné dňa 10.12.2025 z odkazu: https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1

[29] ADC, ŠÚKL mepolizumab. Súhrn charakteristických vlastností lieku Nucala 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Dostupné 23.2.2026 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/nucala-100-mg-injekcny-roztok-v-naplnenom-pere-852111.html

[30] Eversana. *Network Meta-Analyses comparing Tezepelumab with biologics in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma.* 2022. DR. prílohy na účely kategorizácie. ID 38058, ID 38059 – typ A1N – Tezspire (tezepelumab); dostupné 3/2026 z odkazov: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38058; https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38059. Znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

[31] PATHWAY; Corren, J., Parnes, J. R., Wang, L., Mo, M., Roseti, S. L., Griffiths, J. M., & van der Merwe, R. (2017). Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, *377*(10), 936-946.

[32] NAVIGATOR; Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., ... & Colice, G. (2021). Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, *384*(19), 1800-1809; Plus Supplementary materials.

[33] SOURCE; Wechsler, M. E., Menzies-Gow, A., Brightling, C. E., Kuna, P., Korn, S., Welte, T., ... & Kaelin, T. D. (2022). Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *10*(7), 650-660.

[34] MENSA; Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., ... & Chanez, P. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England journal of medicine*, *371*(13), 1198-1207.

[35] SIRIUS; Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., ... & Pavord, I. D. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England journal of medicine*, *371*(13), 1189-1197.

[36] MUSCA; Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., Bratton, D. J., Wang-Jairaj, J., Nelsen, L. M., ... & Ten Brinke, A. (2017). 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, *5*(5), 390-400.

[37] Protokol štúdie PATHWAY; Použité dňa 04.03.2026, dostupné na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704064?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov#supplementary-materials

[38] Protokol štúdie NAVIGATOR; Použité dňa 04.03.2026, dostupné na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347279#publications

[39] Protokol štúdie SOURCE; Použité dňa 04.03.2026, dostupné na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406078#publications

[40] Juniper, E. F., Svensson, K., Mörk, A. C., & Ståhl, E. (2005). Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*, *99*(5), 553-558.

[41] Ando, K., Fukuda, Y., Tanaka, A., & Sagara, H. (2022). Comparative efficacy and safety of tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. *Cells*, *11*(5), 819.

[42] DESTINATION; Menzies-Gow, A., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Korn, S., Corren, J., Israel, E., ... & Meltzer, S. M. (2023). Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *11*(5), 425-438.

[43] Protokol štúdie DESTINATION; Použité dňa 04.03.2026, dostupné na: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03706079#publications

[44] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.

[45] NICE, Committee Papers December 2022; Single Technology Appraisal : Tezepelumab for treating severe asthma [ID3910]; Dostupné dňa 23.2.2026 na: https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11438383213

[46] NICE, Final appraisal determination Committee Papers December 2022; Dostupné dňa 10.6.2026 na: https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11438383214

[47] Mortalita asociovaná s astmou na Slovensku v roku 2024; Dostupné 09/2026: https://slovak.statistics.sk.

[48] NICE, Benralizumab; Technology appraisal guidance TA565;. Dostupné 09/2026 z: https://www.nice.org.uk/guidance/ta565

[49] NICE, Technology Appraisal Guidance; Published: 20 April 2023; Dostupné dňa 3.6.2026 na: www.nice.org.uk/guidance/ta880

[50] Jesenak, M., Vanecek, V., Ondrusova, M., Urdova, V., Dostalova, K., & Hochmuth, L. (2023). Real-world outcomes of mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma patients--retrospective cohort study in Slovakia. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, *167*(3).

[51] Pauk, N., Valena, T., Krčmová, I., Heribanová, L., Hutyrová, B., Mokošová, R., ... & Maruščák, M. (2026). Real-world clinical experience with benralizumab for severe eosinophilic asthma in the Czech Republic: fewer corticosteroids and better symptom control. *Journal of Asthma*, *63*(4), 526-533.

[52] Urdova, V., Rogers, L., Jesenak, M., & Seys, S. F. (2023). Real-life studies and registries of severe asthma: the advent of digital technology. *Respiratory Medicine*, *220*, 107429.

[53] Watson L, Turk F, James P, et al. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. Respiratory medicine. 2007;101(8):1659-64.

[54] Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. Respiratory medicine. 2013;107(8):1172-7.

[55] Office for National Statistics (ONS). Employee earnings in the UK: 2020. 2020. Available from: https://www.ons.gov.uk/employmentandlabourmarket/peopleinwork/earningsandworkinghours/bulletins/annualsurveyofhoursandearnings/2020.

[56] Roche N, Garcia G, de Larrard A, et alReal-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in FranceBMJ Open 2022;12:e060160. . doi: 10.1136/bmjopen-2021-060160.

[57] Ara R, Brazier JE. (2010). Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value in Health, 14(4), 539–545. DOI: 10.1016/j.jval.2010.10.029

[58] Štatistický úrad Slovenskej republiky. (2024). *Vekové zloženie – SR – oblasť – kraj – okres, m-v [om7009rr]* [Databáza]. Datacube; dostupné na: https://datacube.statistics.sk/#!/view/sk/vbd_dem/om7009rr/v_om7009rr_00_00_00_sk

[59] Štatistický úrad Slovenskej republiky. (2024). *Úmrtnostné tabuľky (roky 1996 – 2025): Slovenská republika*.; dostupné na: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/!ut/p/z1/jZJLb4MwEIR_DVd7jXmY3gwVxAUlMQkJ9aUiESVUPCJCw98vTXqp1BL2tCt9ox2NBiucYtVk17LI-rJtsmq8X5X1Jm3BXJdwYO5OB2EvYxJKGQhHx_spIExsrObovYAvDDsCYFFgguCLJHYkpcDpPD38Mxzm6XfR-g6sYuKDBAiXIdsK6c30PwGoaXt7rKZe3BK8Af5mrXPHCLzneOWD2Ho620SWDoH1AADyA0yF_MjmC1bloUbDsUaAGAHbsQilxriZ5LskvDlQVmDV5e95l3fosxu7c-r78-VJAw2GYUBF2xZVjo5trcFfklN76XH6m8TnOhknhVJ8mNU14l_sc0QL/dz/d5/L0lDUmlTUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/

[60] Národné centrum zdravotníckych informácií. (2025). *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2024*. NCZI; dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Zdravotnicka_rocenka/Pages/default.aspx

[61] Pružinec, P. (2018). Prehľad výskytu, manažmentu a liečby pacientov s bronchiálnou astmou na Slovensku, nežiaducich účinkov štandardnej liečby a nových trendov v liečbe. *Klinická imunológia a alergológia, 28*(4)

[62] Menzella, F., Lusuardi, M., Montanari, G., Galeone, C., Facciolongo, N., & Zucchi, L. (2016). Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Therapeutics and clinical risk management*, 907-916.

[63] Hoda, U., Pavlidis, S., Bansal, A. T., Takahashi, K., Hu, S., Ng Kee Kwong, F., ... & U-BIOPRED study group. (2022). Clinical and transcriptomic features of persistent exacerbation-prone severe asthma in U-BIOPRED cohort. *Clinical and translational medicine*, *12*(4), e816.

[64] Mathur, S., Corbridge, T., Packnett, E., Jariwala-Parikh, K., & Deb, A. (2024). Eosinophil count testing in patients with asthma varies by healthcare provider type in the US: a retrospective study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, *20*(1), 56.

[65] Csoma, Z., Gál, Z., Gézsi, A., Herjavecz, I., & Szalai, C. (2020). Prevalence and characterization of severe asthma in Hungary. *Scientific Reports*, *10*(1), 9274.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky C
Liečivo **Tezepelumab,** ako **prídavná udržiavacia liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy** u pacientov vo veku od 12 rokov s nedostatočne kontrolovaným ochorením napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a beta2-agonistov v kombinácii s inhalačnými beta2-agonistami.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Klára Kossárová
Názov organizácie	Immunopractice s.r.o.
Pracovná pozícia	Krajský odborník pre KIA
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Pokles exacerbácií, hospitalizácií, pohotovosti, eozinofílie, FeNO a alergických príznakov, zlepšenie hodnôt FEV1 2. 50%-60% pokles 3. Áno, rozhodne
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Cca 3,5-5%-8% astmatikov ,ťažkí nekontrolovaní astmatici

vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	2. Výrazná efektivita sa očakáva u T2, eozinofilnej alergickej ,eozinofilnej nealergickej, ale aj u neeozinofilnej a nealergickej astmy pre jeho ubikvitárne pôsobenie proti Rc TSLP / u Th1, ev.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Pri širokospektrálnej účinnosti , takmer nie je možné off-label
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Pacient liečený dlhodobo u pneumológa a klinického imunológa s komplexnou terapiou podľa GINI 5 ,stav už nestabilizuje komplexná liečba vysoké dávky CS,LABA,LAMA,CS p.o. Eozinofilova a alergické príznaky , ťažká astma s poklesom FVP ,opakované ťažké exacerbácie 2. Infúzna terapia , imunomodulácia, 3. áno Nie je liek ešte registrovaný
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	-
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Dostupnosť liečby bude uznanie indikácie zo strany zdravotnej poisťovne
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	-
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť	Pneumológ, klinický imunológ a alergiológ podľa náplne práce

predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie otázky	
1. Existuje podľa Vašej klinickej praxe významná skupina pacientov v danej indikácii, ktorí v súčasnosti nie sú liečení prídavnou liečbou aktuálne dostupnými biologikami? Ak áno, uveďte prosím z akého dôvodu, ich odhadovaný podiel a spôsob ich liečby. 2. Ako by ste charakterizovali vzťah medzi alergickou a eozinofilnou astmou? Aký podiel pacientov s eozinofilnou astmou zároveň spĺňa kritériá alergickej astmy. Ako ovplyvňuje podtyp ochorenia Vaše rozhodovanie o výbere prídavnej liečby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab prípadne hodnotený tezepelumab)?	Nie
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Klinický priebeh, exacerbácie, hospitalizácie, návšteva LSPP • Imunologické vyšetrenie , • Funkčné vyšetrenie pľúc • Neúčinnosť štandardnej terapie • Výber správnej biologickej liečby Zhodnotenie efektu zvolenej terapie • Ev zmena podľa ďalších vyšetrení • V prípade aTSLP správne posúdenie endo a fenotypu nestabilnej ťažkej astmy	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinickej odborníčky D

Liečivo **Tezepelumab,** ako **prídavná udržiavacia liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy** u pacientov vo veku od 12 rokov s nedostatočne kontrolovaným ochorením napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a beta2-agonistov v kombinácii s inhalačnými beta2-agonistami.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	Eva Balková
Názov organizácie	FNsP F.D.Roosevelta Banská Bystrica
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	x☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐x špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Funkčné parametre, biomarkery 2. Zlepšenie klinického stavu, funkčných parametrov, remodelácia pľ. tkaniva 3. Áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. 100 2. Pacienti, ktorí nedosiahli uspokojivú odpoveď na liečbu dostupnými biologikami
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	CRSwNP, gastrointestinálne zápaly?
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?	1. Podľa guidelines 2. Podľa GINA guidelines 3. Podľa GINA guidelines

2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	4. Biologická schválené v SK
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Zatiaľ nie je dostupné na Slovensku
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Tezepelumab nie je schválený na Slovensku
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Pneumológ a alergiológ -imunológ
Ďalšie otázky	
1. Existuje podľa Vašej klinickej praxe významná skupina pacientov v danej indikácii, ktorí v súčasnosti nie sú liečení prídavnou liečbou aktuálne dostupnými biologikami? Ak áno, uveďte prosím z akého dôvodu, ich odhadovaný podiel a spôsob ich liečby. 2. Ako by ste charakterizovali vzťah medzi alergickou a eozinofilnou astmou? Aký podiel pacientov s eozinofilnou astmou zároveň spĺňa kritériá alergickej astmy. Ako	Náročnejší schvaľovací proces cestou vypisovania žiadostí pre revíznych lekárov poisťovní, kritériá zdravotných poisťovní Eozinofilná a alergická asthma je zväčša overlap

ovplyvňuje podtyp ochorenia Vaše rozhodovanie o výbere prídavnej liečby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab prípadne hodnotený tezepelumab)?	Podľa endotypu a fenotypu prejavov astmy
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Ideálne liečivo by bolo pre samoaplikáciu pacientom, nutnosť aplikácie v ambulancii zahlcuje kapacity zdravotníckych zariadení
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Tezepelumab zatiaľ nie je dostupný na Slovensku • Biologiká sú ne/schvaľované podľa kritérií a finančných možností zdravotných poisťovní • Komplikovaný proces nutnosti opakovaných žiadostí odrádza lekárov v teréne • Nutnosť aplikácie v ambulanciách zahlcuje už aj tak preplnené kapacity	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo **Tezepelumab,** ako **prídavná udržiavacia liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy** u pacientov vo veku od 12 rokov s nedostatočne kontrolovaným ochorením napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a beta2-agonistov v kombinácii s inhalačnými beta2-agonistami.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., univ.prof.
Názov organizácie	Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy
Pracovná pozícia	Primár OPaF1., námestník LPS
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Kontrola symptómov, redukcia exacerbácií, kvalita života, zlepšenie pľúcnych funkcií, zníženie eozinofílie/FENO, zníženie OCS a SABA, bezpečnosť a tolerancia liečby Z pohľadu klinickej praxe na Slovensku predstavuje tezepelumab perspektívnu biologickú liečbu najmä u pacientov, ktorí neodpovedajú optimálne na anti-IL-5 alebo anti-IgE terapiu, resp. nemajú jasne vyhranený fenotyp typu 2. 2. Za klinicky relevantnú odpoveď považujem kombináciu nasledovných parametrov: • **Redukcia ročnej miery exacerbácií ≥ 50 %** • Zlepšenie **ACT o ≥ 3 body** alebo dosiahnutie **ACT ≥ 20** • Zvýšenie **FEV1 o ≥ 100–200 ml** • Redukcia alebo vysadenie chronickej OCS • Pokles eozinofilov a/alebo FeNO • Zníženie potreby SABA 3. Na základe dostupných klinických dát možno očakávať: • významnú redukciu exacerbácií naprieč fenotypmi (vrátane pacientov s nižšími eozinofilmi), • zlepšenie pľúcnych funkcií,

	• steroid-sparing efekt, • účinnosť nezávislú od výšky eozinofílie (výhoda oproti anti-IL-5 liečbe).
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Očakávame približne 400 nových pacientov liečených tezepelumabom / rok 2. Podľa dostupných medicínskych dát tezepelumab je vhodný a účinný pre pacientov naprieč fenotypmi. Najväčší prínos sa očakáva u pacientov s častými exacerbáciami a T2 zápalom, vrátane pacientov po zlyhaní inej biologickej liečby.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	N/A
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	Primárny kontakt je všeobecný lekár. Pacient prichádza s typickými symptómami: dyspnoe, pískanie, kašeľ (najmä nočný), tlak na hrudi, variabilita ťažkostí. Všeobecný lekár na základe základných vyšetrení zváži pri podozrení na astmu alebo nedostatočnej kontrole odoslanie k pneumológovi/alergológovi. 1. Diagnostika prebieha potvrdením variabilnej bronchiálnej obštrukcie (spirometria s bronchodilatačným testom/PEF variabilita), následným zhodnotením závažnosti a fenotypizáciou (exacerbácie, ACT, FEV1, eozinofily, FeNO, IgE) pri vylúčení zlej adherencie, chybnej techniky a komorbidít. 2. Komparátormi v praxi sú vysoké dávky ICS/LABA ± LAMA ± antileukotriény ± azitromycín/OCS a podľa fenotypu biologiká (omalizumab, mepolizumab/reslizumab, benralizumab, dupilumab). 3. Áno, existujú národné ŠDTP/odborné odporúčania pre diagnostiku a liečbu astmy (s väzbou na GINA) a indikačné kritériá pre biologiká v centrách ťažkej astmy. 4. Po zlyhaní tezepelumabu sa štandardne urobí re-fenotypizácia a následný „switch“ na iné biologikum podľa biomarkerov (anti-IL-5/5R, anti-IL-4R, prípadne anti-IgE) a/alebo optimalizácia ICS/LABA ± LAMA s minimalizáciou OCS.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Pneumológ, imunoalergológ Priestor - ambulancie (súkromné, nemocničné)
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. Aj pri širšej dostupnosti biologík pre ťažkú astmu existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné	Najvýznamnejšou výzvou je **spravodlivá alokácia zdrojov**, keďže ide o finančne nákladnú biologickú liečbu, čo kladie dôraz na transparentné indikačné kritériá a rovný prístup pacientov naprieč regiónmi. Ďalšou výzvou je **nastavenie realistických očakávaní pacienta**, aby biologická liečba nebola vnímaná ako „kuratívna“, ale ako kontrolná intervencia s potrebou dlhodobého hodnotenia odpovede. Z pohľadu tradičnej roly lekára môže dôjsť k posunu smerom k **viac personalizovanej, biomarkerom riadenej medicíne**, čo však skôr posilňuje odbornú autonómiu než ju oslabuje.

role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Stiahnutie liečiva zo systému by naopak mohlo predstavovať etickú záťaž v situáciách, keď je pacient na liečbe stabilizovaný a nemá adekvátnu terapeutickú alternatívu, čo by mohlo narušiť princíp kontinuity a non-maleficencie.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Imunológ Pneumológ Predpisovanie v zmysle SPC lieku
Ďalšie otázky	
1. Existuje podľa Vašej klinickej praxe významná skupina pacientov v danej indikácii, ktorí v súčasnosti nie sú liečení prídavnou liečbou aktuálne dostupnými biologikami? Ak áno, uveďte prosím z akého dôvodu, ich odhadovaný podiel a spôsob ich liečby. 2. Ako by ste charakterizovali vzťah medzi alergickou a eozinofilnou astmou? Aký podiel pacientov s eozinofilnou astmou zároveň spĺňa kritériá alergickej astmy. Ako ovplyvňuje podtyp ochorenia Vaše rozhodovanie o výbere prídavnej liečby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab prípadne hodnotený tezepelumab)?	1. V rámci diagnostikovaných pacientov ktorí spĺňajú indikačné kritériá aktuálne dostupnej biologickej liečby existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne. Existuje významná skupina, ktorá aktuálne nespĺňa indikačné kritéria súčasne hradenej biologickej liečby, avšak boli by vhodní na tezepelumab (EOS<300, FeNO>25). V tejto skupine očakávame postupné naliečenie biologickou liečbou u cca 30% pacientov. Pacienti s astmou neliečení biologickou liečbou sú liečení kombinovanou inhalačnou liečbou ICS/LABA s vysokými dávkami. 2. Alergická astma a eozinofilná astma sú dva prekrývajúce sa podtypy astmy. Alergická astma je definovaná senzibilizáciou na aeroalergény (pozitívne kožné testy/špecifické IgE) a klinickou reaktivitou; eozinofilná astma je charakterizovaná pretrvávajúcim eozinofilným zápalom dýchacích ciest (zvyčajne periférne eozinofily zvýšené a/alebo eozinofily v spute). Mnohí pacienti sú „mixovaní“: alergickí a zároveň eozinofilní, najmä pri stredne ťažkej až ťažkej astme. Prekryv fenotypov: Tieto fenotypy sa prekrývajú v 50–80 %. Benralizumab: ťažkej eozinofilnej astme s častými exacerbáciami, kortikodependentná Mepolizumab: ťažká eozinofilná astma s častými exacerbáciami Omalizumab: alergická astma Dupilumab: v klinickej praxi na astmu takmer nepoužívaný, skôr v dermatológii, ťažká eozinofilná astma Tezepelumab: najširšie spektrum pre pacientov so zmiešaným fenotypom a aj s komorbiditami
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nedostupnosť tezepelumabu v SR oproti iným členským štátom EU (napríklad dostupnosť tezepelumabu ČR od roku 2024) **Oneskorená identifikácia ťažkej astmy** – pacienti sú často dlhodobo liečení opakovanými OCS cyklami bez včasného odoslania do centra pre biologickú liečbu, čo vedie k progresii remodelácie a kumulatívnej kortikosteroidovej záťaži. **Nadmerná expozícia systémovým kortikosteroidom** – chronická alebo opakovaná OCS liečba predstavuje významné riziko metabolických, kardiovaskulárnych a osteoporotických komplikácií, ktoré sú často podceňované.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Ťažká nekontrolovaná astma zostáva klinicky aj systémovo významným problémom s vysokou záťažou exacerbácií a nadmerným používaním systémových kortikosteroidov.	

• Významná časť pacientov (cca 30–50 % potenciálne indikovaných) v súčasnosti nedostáva biologickú liečbu pre fenotypovú nejednoznačnosť, administratívne limity alebo oneskorené odoslanie do špecializovaného centra. • Tezepelumab predstavuje biologikum s účinnosťou naprieč fenotypmi ťažkej astmy, vrátane pacientov s nižšími biomarkermi T2 zápalu alebo po zlyhaní inej biologickej liečby. • Klinicky významná odpoveď zahŕňa najmä ≥50 % redukciu exacerbácií, zlepšenie ACT, nárast FEV1 a zníženie alebo vysadenie chronickej OCS. • Pre optimálne využitie biologickej liečby je nevyhnutná včasná identifikácia ťažkej astmy, štandardizované hodnotenie odpovede a racionálne sekvenovanie biologík v podmienkach SR. •
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo **Tezepelumab,** ako **prídavná udržiavacia liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy** u pacientov vo veku od 12 rokov s nedostatočne kontrolovaným ochorením napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a beta2-agonistov v kombinácii s inhalačnými beta2-agonistami.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Marta Hájková
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava, Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a UNB
Pracovná pozícia	Prednostka kliniky a súčasne hlavná odborníčka pre odbor pneumológia a ftizeológia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní	1. Kontrola symptómov, redukcia exacerbácií, kvalita života, zlepšenie pľúcnych funkcií, zníženie eozinofíle/FENO, zníženie OCS a SABA, bezpečnosť a tolerancia liečby 2. Redukcia ročnej miery exacerbácií približne ≥50 %, zlepšením ACT o ≥3 body (alebo ACT ≥20), zlepšením FEV1 o ≥100–200 ml, zníženie OCS 3. Áno, dá sa očakávať významný klinický prínos oproti samotnej štandardnej inhalácii (vysoké dávky ICS/LABA ± LAMA ± antileukotriény ± azitromycín) a naprieč fenotypom ťažkej astmy.

so štandardom zdravotnej starostlivosti?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Očakávame približne 500 nových pacientov liečených tezepelumabom / rok 2. Podľa dostupných medicínskych dát tezepelumab je vhodný a účinný pre pacientov naprieč fenotypmi.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	N/A
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	Primárny kontakt je všeobecný lekár. Pacient prichádza s typickými symptómami: dyspnoe, pískanie, kašeľ (najmä nočný), tlak na hrudi, variabilita ťažkostí. Všeobecný lekár na základe základných vyšetrení zváži pri podozrení na astmu alebo nedostatočnej kontrole odoslanie k pneumológovi/alergológovi. 1. Diagnostika astmy - Klinické podozrenie: epizodická dyspnoe, pískanie, kašeľ (najmä v noci alebo po námahe), tlak na hrudi; variabilita symptómov a spúšťače (alergény, infekcie, chlad, dym). Objektívne potvrdenie variability obštrukcie: spirometria s bronchodilatačným testom. Biomarkery (eoz, IgE, FeNO) a vylúčenie komorbidít. 2. Biologická liečba (ťažká astma, fenotypovo cielená): mepolizumab, minimálne dupilumab. Pacienti neindikovaní na biologickú liečbu: ICS/LABA 3. Štandardné národné postupy Slovenská spoločnosť alergológie a imunológie a Slovenská pneumologická -ftizeologická spoločnosť sa v praxi riadi diagnostikou a liečbou astmy medzinárodnými odporúčaniami GINA s najnovším vydaním v r. 2025. 4. Zmena na inú biologickú liečbu podľa fenotypu/biomarkerov, pridanie/navýšenie OCS, termoplastika.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Pneumológ, imunoalergológ Priestor - ambulancie (súkromné, nemocničné)
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. Aj pri širšej dostupnosti biologík pre ťažkú astmu existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne.
F0007	Doporučujeme zaradiť liek tezepelumab do zoznamu kategorizovaných liekov z dôvodu odlišného mechanizmu účinku a na širší záber u pacientov s ťažkou astmou

Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	bez ohľadu na fenotyp. Fenotypovo zmiešaní (eozinofilní a alergickí) pacienti s komorbiditou nazálne polypy je ďalšia skupina pacientov, ktorí môžu profitovať z tejto liečby.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Imunológ Pneumológ Predpisovanie v zmysle SPC lieku
Ďalšie otázky	
1. Existuje podľa Vašej klinickej praxe významná skupina pacientov v danej indikácii, ktorí v súčasnosti nie sú liečení prídavnou liečbou aktuálne dostupnými biologikami? Ak áno, uveďte prosím z akého dôvodu, ich odhadovaný podiel a spôsob ich liečby. 2. Ako by ste charakterizovali vzťah medzi alergickou a eozinofilnou astmou? Aký podiel pacientov s eozinofilnou astmou zároveň spĺňa kritériá alergickej astmy. Ako ovplyvňuje podtyp ochorenia Vaše rozhodovanie o výbere prídavnej liečby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab prípadne hodnotený tezepelumab)?	1. V rámci diagnostikovaných pacientov ktorí spĺňajú indikačné kritériá aktuálne dostupnej biologickej liečby existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne. Existuje významná skupina, ktorá aktuálne nespĺňa indikačné kritéria súčasne hradenej biologickej liečby, avšak boli by vhodní na tezepelumab (EOS<300, FeNO>25). V tejto skupine očakávame postupné naliečenie biologickou liečbou u cca 30% pacientov. Pacienti s astmou neliečení biologickou liečbou sú liečení kombinovanou inhalačnou liečbou ICS/LABA s vysokými dávkami. 2. Alergická astma a eozinofilná astma sú dva prekrývajúce sa podtypy astmy. Alergická astma je definovaná senzibilizáciou na aeroalergény (pozitívne kožné testy/špecifické IgE) a klinickou reaktivitou; eozinofilná astma je charakterizovaná pretrvávajúcim eozinofilným zápalom dýchacích ciest (zvyčajne periférne eozinofily zvýšené a/alebo eozinofily v sputе). Mnohí pacienti sú „mixovaní“: alergickí a zároveň eozinofilní, najmä pri stredne ťažkej až ťažkej astme. Prekryv fenotypov: Tieto fenotypy sa prekrývajú v 50–80 %. Benralizumab: ťažkej eozinofilnej astme s častými exacerbáciami, kortikodependentná Mepolizumab: ťažká eozinofilná astma s častými exacerbáciami Omalizumab: alergická astma Dupilumab: v klinickej praxi na astmu takmer nepoužívaný, skôr v dermatológii, ťažká eozinofilná astma Tezepelumab: najširšie spektrum pre pacientov so zmiešaným fenotypom a aj s komorbiditami
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nedostupnosť tezepelumabu v SR oproti iným členským štátom EU (napríklad dostupnosť tezepelumabu ČR od roku 2024)
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Tezepelumab prinesie klinicky významnú možnosť a zlepšenie kontroly u pacientov s ťažkou astmou vrátane pacientov so zmiešaným fenotypom a u pacientov s menej vyjadreným fenotypom. • U pacientov liečených tezepelumabom môžeme očakávať klinicky významné zníženie exacerbácií a symptómov astmy a tým zlepšenie kvality života.	

• Otvárajú sa nám dvere liečby pacientov s ťažkou astmou a komorbiditou CRSwNP • Príchodom tezepelumabu sa otvoria možnosti adekvátnej liečby pre pacientov ktorí aktuálne nie sú adekvátne liečení, pretože nespĺňajú úhradové kritéria v súčasnosti hradených biologických liečiv a zaťažujú zdravotnícky systém s exacerbáciami, hospitalizáciami, práceneschopnosťou a komorbiditami, ktoré sa pri astme zhoršujú alebo sú ako následnou liečby OCS. • Bezpečnosť biologickej liečby vs. OCS a kvalita života, komfort pacienta.
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinického odborníka E

Liečivo **Tezepelumab,** ako **prídavná udržiavacia liečba ťažkej refraktérnej eozinofilnej astmy** u pacientov vo veku od 12 rokov s nedostatočne kontrolovaným ochorením napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a beta2-agonistov v kombinácii s inhalačnými beta2-agonistami.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás	
Vaše meno	Doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., mim. Prof.
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava
Pracovná pozícia	Lekár špecialista
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[redacted]
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1.Kontrola symptómov, redukcia exacerbácií, kvalita života, zlepšenie pľúcnych funkcií, zníženie eozinofíle/FENO, zníženie OCS a SABA, bezpečnosť a tolerancia liečby Z pohľadu klinickej praxe na Slovensku predstavuje tezepelumab perspektívnu biologickú liečbu najmä u pacientov, ktorí neodpovedajú optimálne na anti-IL-5 alebo anti-IgE terapiu, resp. nemajú jasne vyhranený fenotyp typu 2. 2.Za klinicky relevantnú odpoveď považujem kombináciu nasledovných parametrov: • **Redukcia ročnej miery exacerbácií ≥ 50 %** • Zlepšenie **ACT o ≥ 3 body** alebo dosiahnutie **ACT ≥ 20** • Zvýšenie **FEV1 o ≥ 100–200 ml** • Redukcia alebo vysadenie chronickej OCS • Pokles eozinofilov a/alebo FeNO • Zníženie potreby SABA

	3.Na základe dostupných klinických dát možno očakávať: • významnú redukciu exacerbácií naprieč fenotypmi (vrátane pacientov s nižšími eozinofilmi), • zlepšenie pľúcnych funkcií, • steroid-sparing efekt, • účinnosť nezávislú od výšky eozinofílie (výhoda oproti anti-IL-5 liečbe).
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1.Očakávame približne 400 nových pacientov liečených tezepelumabom / rok 2.Podľa dostupných medicínskych dát tezepelumab je vhodný a účinný pre pacientov naprieč fenotypmi. Najväčší prínos sa očakáva u pacientov s častými exacerbáciami a T2 zápalom, vrátane pacientov po zlyhaní inej biologickej liečby.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	N/A
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	Primárny kontakt je všeobecný lekár. Pacient prichádza s typickými symptómami: dyspnoe, pískanie, kašeľ (najmä nočný), tlak na hrudi, variabilita ťažkostí. Všeobecný lekár na základe základných vyšetrení zváži pri podozrení na astmu alebo nedostatočnej kontrole odoslanie k pneumológovi/alergológovi. 1. Diagnostika prebieha potvrdením variabilnej bronchiálnej obštrukcie (spirometria s bronchodilatačným testom/PEF variabilita), následným zhodnotením závažnosti a fenotypizáciou (exacerbácie, ACT, FEV1, eozinofily, FeNO, IgE) pri vylúčení zlej adherencie, chybnej techniky a komorbidít. 2. Komparátormi v praxi sú vysoké dávky ICS/LABA ± LAMA ± antileukotriény ± azitromycín/OCS a podľa fenotypu biologiká (omalizumab, mepolizumab/reslizumab, benralizumab, dupilumab). 3. Áno, existujú národné ŠDTP/odborné odporúčania pre diagnostiku a liečbu astmy (s väzbou na GINA) a indikačné kritériá pre biologiká v centrách ťažkej astmy. 4. Po zlyhaní tezepelumabu sa štandardne urobí re-fenotypizácia a následný „switch“ na iné biologikum podľa biomarkerov (anti-IL-5/5R, anti-IL-4R, prípadne anti-IgE) a/alebo optimalizácia ICS/LABA ± LAMA s minimalizáciou OCS.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Pneumológ, imunoalergológ Priestor - ambulancie (súkromné, nemocničné)
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. Aj pri širšej dostupnosti biologík pre ťažkú astmu existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty	Najvýznamnejšou výzvou je **spravodlivá alokácia zdrojov**, keďže ide o finančne nákladnú biologickú liečbu, čo kladie dôraz na transparentné indikačné kritériá a rovný prístup pacientov naprieč regiónmi. Ďalšou výzvou je **nastavenie realistických očakávaní pacienta**, aby biologická liečba nebola vnímaná ako „kuratívna“, ale ako kontrolná intervencia s potrebou dlhodobého hodnotenia odpovede.

poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Z pohľadu tradičnej roly lekára môže dôjsť k posunu smerom k **viac personalizovanej, biomarkerom riadenej medicíne**, čo však skôr posilňuje odbornú autonómiu než ju oslabuje. Stiahnutie liečiva zo systému by naopak mohlo predstavovať etickú záťaž v situáciách, keď je pacient na liečbe stabilizovaný a nemá adekvátnu terapeutickú alternatívu, čo by mohlo narušiť princíp kontinuity a non-maleficencie.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Imunológ Pneumológ Predpisovanie v zmysle SPC lieku
Ďalšie otázky	
1. Existuje podľa Vašej klinickej praxe významná skupina pacientov v danej indikácii, ktorí v súčasnosti nie sú liečení prídavnou liečbou aktuálne dostupnými biologikami? Ak áno, uveďte prosím z akého dôvodu, ich odhadovaný podiel a spôsob ich liečby. 2. Ako by ste charakterizovali vzťah medzi alergickou a eozinofilnou astmou? Aký podiel pacientov s eozinofilnou astmou zároveň spĺňa kritériá alergickej astmy. Ako ovplyvňuje podtyp ochorenia Vaše rozhodovanie o výbere prídavnej liečby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab prípadne hodnotený tezepelumab)?	1.V rámci diagnostikovaných pacientov ktorí spĺňajú indikačné kritériá aktuálne dostupnej biologickej liečby existujú skupiny pacientov, ktoré majú obmedzený alebo oneskorený prístup k optimálnej biologickej liečbe. Dôvody bývajú klinické (fenotyp/biomarkery), organizačné (diagnostika, dostupnosť centier), úhradové a sociálne. Existuje významná skupina, ktorá aktuálne nespĺňa indikačné kritéria súčasne hradenej biologickej liečby, avšak boli by vhodní na tezepelumab (EOS<300, FeNO>25). V tejto skupine očakávame postupné naliečenie biologickou liečbou u cca 30% pacientov. Pacienti s astmou neliečení biologickou liečbou sú liečení kombinovanou inhalačnou liečbou ICS/LABA s vysokými dávkami. 2.Alergická astma a eozinofilná astma sú dva prekrývajúce sa podtypy astmy. Alergická astma je definovaná senzibilizáciou na aeroalergény (pozitívne kožné testy/špecifické IgE) a klinickou reaktivitou; eozinofilná astma je charakterizovaná pretrvávajúcim eozinofilným zápalom dýchacích ciest (zvyčajne periférne eozinofily zvýšené a/alebo eozinofily v sputе). Mnohí pacienti sú „mixovaní“: alergickí a zároveň eozinofilní, najmä pri stredne ťažkej až ťažkej astme. Prekryv fenotypov: Tieto fenotypy sa prekrývajú v 50–80 %. Benralizumab: ťažkej eozinofilnej astme s častými exacerbáciami, kortikodependentná Mepolizumab: ťažká eozinofilná astma s častými exacerbáciami Omalizumab: alergická astma Dupilumab: v klinickej praxi na astmu takmer nepoužívaný, skôr v dermatológii, ťažká eozinofilná astma Tezepelumab: najširšie spektrum pre pacientov so zmiešaným fenotypom a aj s komorbiditami
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nedostupnosť tezepelumabu v SR oproti iným členským štátom EU (napríklad dostupnosť tezepelumabu ČR od roku 2024) **Oneskorená identifikácia ťažkej astmy** – pacienti sú často dlhodobo liečení opakovanými OCS cyklami bez včasného odoslania do centra pre biologickú liečbu, čo vedie k progresii remodelácie a kumulatívnej kortikosteroidovej záťaži. **Nadmerná expozícia systémovým kortikosteroidom** – chronická alebo opakovaná OCS liečba predstavuje významné riziko metabolických, kardiovaskulárnych a osteoporotických komplikácií, ktoré sú často podceňované.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	

- Ťažká nekontrolovaná astma zostáva klinicky aj systémovo významným problémom s vysokou záťažou exacerbácií a nadmerným používaním systémových kortikosteroidov.
- Významná časť pacientov (cca 30–50 % potenciálne indikovaných) v súčasnosti nedostáva biologickú liečbu pre fenotypovú nejednoznačnosť, administratívne limity alebo oneskorené odoslanie do špecializovaného centra.
- Tezepelumab predstavuje biologikum s účinnosťou naprieč fenotypmi ťažkej astmy, vrátane pacientov s nižšími biomarkermi T2 zápalu alebo po zlyhaní inej biologickej liečby.
- Klinicky významná odpoveď zahŕňa najmä ≥50 % redukciu exacerbácií, zlepšenie ACT, nárast FEV1 a zníženie alebo vysadenie chronickej OCS.
- Pre optimálne využitie biologickej liečby je nevyhnutná včasná identifikácia ťažkej astmy, štandardizované hodnotenie odpovede a racionálne sekvenovanie biologík v podmienkach SR.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tezepelumab (Tezspire) v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 1 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 26.03.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 24.04.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplnenie komparatívnych údajov bezpečnosti lieku TEZE voči OMA, ktorý NIHO identifikoval za relevantný komparátor v predmetnej indikácii, a to najmä v ukazovateľoch výskytu AE, SAE a ukončení liečby z dôvodu AE, na základe dostupných klinických dát zo štúdie alebo nepriameho porovnania s dostatočnou metodologickou kvalitou. NIHO zároveň akceptuje výsledky NMA Eversana (2022) ako klinický dôkaz pre komparatívnu účinnosť TEZE voči OMA.	DR trval na svojom stanovisku, že OMA nepredstavuje relevantný komparátor v predmetnej indikácii. Svoje stanovisko odôvodňuje IO OMA a odborným konsenzom klinických expertov ohľadom nízkej klinickej zameniteľnosti OMA a TEZE mimo úzkej subpopulácie pacientov s alergickou astmou. DR zároveň predložil prieskum ním oslovených klinických odborníkov, ktorí odhadli zastúpenie OMA u pacientov spĺňajúcich kritériá cieľovej populácie v súčasnej klinickej praxi na Slovensku, na základe čoho DR považuje za preukázané, že OMA nespĺňa kritérium Metodickej príručky pre relevantný komparátor.	Odpoveď **akceptujeme.**
Aktualizovanie FEM a BIA o porovnanie lieku TEZE voči komparátoru OMA na základe údajov z NMA Eversana (2022) a doplnených komparatívnych údajov o bezpečnosti pre relevantnú subpopuláciu pacientov s alergickou astmou.	DR nepovažuje požiadavku na doplnenie porovnania TEZE voči OMA vo FEM a BIA za relevantnú vzhľadom na svoje stanovisko, že OMA nie je relevantný komparátor.	Odpoveď **akceptujeme.**

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 01.07.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 27.07.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplnenie klinického dôkazu pre subpopuláciu pacientov s hodnotami FeNO ≥ 25 ppb pre relevantné komparátory SoC a MEPO v ukazovateľoch: zníženie AAER, zníženie AAER vedúcej k hospitalizácii, zmena oproti východiskovému stavu v skóre dotazníka ACQ a zmena oproti východiskovému stavu v dávke OCS.	Držiteľ predložil výsledky pre požadované ukazovatele v populácii s FeNO ≥ 25 ppb pre komparátor SoC. Držiteľ nepredložil výsledky pre komparátor MEPO, nakoľko IO pre MEPO nezohľadňuje ukazovateľ FeNO, iba počet eozinofilov v krvi ≥ 300 buniek/µl, a preto DR považuje MEPO za relevantný komparátor iba v danej podskupine pacientov.	**Odpoveď akceptujeme.**
Upravenie spôsobu očistenia všeobecnej mortality o úmrtia z dôvodu astmy a úmrtnosť na exacerbácie vo FEM tak, aby bola použitá jednotná a konzistentná metodológia modelovania mortality asociovanej s astmou.	Držiteľ registrácie nevykonal žiadne úpravy v predloženom FER ani FEM v tomto ohľade. DR uviedol, že podľa jeho názoru je modelovanie všeobecnej mortality zo slovenských úmrtnostných tabuliek a mortality asociovanej s exacerbáciami z externých zdrojov je metodologicky opodstatnené a zodpovedá predchádzajúcej rozhodovacej praxi NIHO, MZ SR a SÚKL pri hodnotení biologickej liečby ťažkej astmy. Z tohto dôvodu považuje požadovanú úpravu za neopodstatnenú.	**Odpoveď neakceptujeme.** Predmetom výhrady nebolo samotné očistenie všeobecnej mortality populácie o úmrtia asociované s astmou, ale metodologický postup očistenia, nakoľko DR v modeli aplikoval kombináciu úmrtnostných dát zo Slovenska a zahraničných zdrojov bez preukázaného zosúladenia alebo kalibrácie medzi týmito zdrojmi. Problematika je bližšie popísaná v časti 5.1.3.
Upravenie výpočtu pravdepodobnosti mortality očistenej o mortalitu asociovanú s astmou (v stĺpci DX, hárky Tezepelumab trace a SoC trace) tak, aby model nemohol generovať neprípustné záporné hodnoty pravdepodobnosti mortality.	Držiteľ registrácie upravil predmetné vzorce tak, aby nemohli vznikať neprípustné záporné hodnoty.	**Odpoveď akceptujeme.**
Upravenie zapracovania kalibrátora mortality odvodeného zo štúdie Roche et al. (2022)5 tak, aby jeho aplikácia vo FEM viedla k modelovanej 2-ročnej mortalite na úrovni 8 %.	Držiteľ registrácie upravil kalibrátor mortality odvodený zo štúdie Roche a kol. 2022 tak, aby výsledná kumulatívna mortalita v ramene SoC zodpovedala pozorovanej 2-ročnej kumulatívnej mortalite na úrovni 8 %.	**Odpoveď akceptujeme.**
Doplnenie hodnôt utilít mapovaných na EQ-5D-3L pre relevantnú subpopuláciu pacientov použitú vo FEM.	Držiteľ registrácie implementoval analyzované údaje o kvalite života (mapované na EQ-5D-3L) zo štúdií NAVIGATOR a SOURCE v subpopulácii, ktorá zodpovedá navrhovanému indikačnému obmedzeniu.	**Odpoveď akceptujeme.**

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 01.07.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 27.07.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Upravenie populácie pacientov pokračujúcich v liečbe po 52. týždni (tzv. respondérov) vo FEM tak, aby zodpovedala navrhovanému IO (t. j. tí, ktorým sa znížili exacerbácie astmy aspoň o 50 %), a adekvátne aktualizovanie všetkých vstupov FEM odvodených od tejto populácie pacientov (najmä prechodové pravdepodobnosti, ale aj ostatné nastavenia, ktoré vychádzajú z tejto populácie).	Držiteľ registrácie upravil podiel respondérov na základe dodatočnej analýzy dát z klinických štúdií SOURCE a NAVIGATOR pre 48., resp. 52. týždeň liečby. V rámci tejto analýzy bol v ramene intervencie hodnotený podiel pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zníženie ročnej frekvencie exacerbácií oproti východiskovej hodnote u pacientov s viac ako 2 exacerbáciami ročne a východiskovou hodnotou eozinofilov ≥ 150 buniek/µl a/alebo FeNO ≥ 25 ppb. Výsledný podiel respondérov bol [redacted] %, čo znamená, že približne [redacted] % pacientov z cieľovej populácie preruší liečbu TEZE v 52. týždni v dôsledku neodpovedania na liečbu podľa kritérií v súlade s navrhovaným IO. Držiteľ upravil tento podiel respondérov vo FER, FEM (v rámci modelovania ToT) a BIA.	**Odpoveď čiastočne akceptujeme. Akceptujeme** zapracovanie výsledného podielu pacientov, ktorí ukončili liečbu TEZE v dôsledku neodpovedania na liečbu, v súlade s definíciou respondéra podľa navrhovaného IO, v rámci modelovania ToT. **Neakceptujeme** nejednotné zohľadnenie definície respondéra v súlade s navrhovaným IO v rámci modelu. DR pri modelovaní prechodových pravdepodobností medzi stavmi v 1. roku liečby naďalej vychádzal z pôvodnej širšej definície respondéra použitej v štúdiách SOURCE a NAVIGATOR.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 29.05.2026	**Odpoveď DR** Dátum odpovede:05.06.2026	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Objasnenie definície respondéra použitej vo FEM, vrátane kritérií vyhodnotenia odpovede na liečbu po 52. týždni liečby TEZE, použitých ukazovateľov (napr. zníženie exacerbácií, dávky OCS, kontrola astmy) a ich príslušných prahových hodnôt.	DR uviedol, že vzhľadom na absenciu jednoznačne stanovenej klinicky významnej prahovej hodnoty odpovede na liečbu bola vo FEM použitá definícia respondéra prevzatá z globálnej verzie modelu. Za respondéra bol považovaný pacient s akýmkoľvek znížením miery exacerbácií astmy alebo dávky udržiavacej perorálnej kortikosteroidovej liečby (mOCS) oproti východiskovej hodnote. Odpoveď bola vyhodnocovaná v 52. týždni liečby, pričom podiel pacientov ukončujúcich liečbu TEZE z dôvodu nedostatočnej odpovede predstavoval približne [redacted] na základe ad hoc analýzy klinickej štúdie NAVIGATOR pre populáciu pacientov spĺňajúcich kritériá EXAC ≥ 2 a (EOS ≥ 150 buniek/µl alebo FeNO ≥ 25 ppb.	Odpoveď **akceptujeme.**
Objasnenie metodiky výpočtu podielov pacientov s ≥150 eozinofilmi/µl a ≥300 eozinofilmi/µl použitých pri výpočte cieľovej populácie v BIA modeli vrátane použitých vstupných dát a spôsobu ich odvodenia.	DR objasnil, že podiely pacientov s ≥150 eozinofilmi/µl (70 %) a s ≥300 eozinofilmi/µl (40 %) neboli odvodené samostatným výpočtom, ale predstavujú odhad založený na údajoch zo štúdie Mathur et al. (2024). DR uviedol, že tieto hodnoty vychádzajú z agregovaných baseline údajov. Zároveň poukázal na konzistentnosť použitého prístupu s predchádzajúcim NIHO hodnotením biologickej liečby ťažkej astmy Fasenra (ZHL217).	Odpoveď **akceptujeme**. Predložené odhady sú dostatočne zdôvodnené a konzistentné s ďalšími dostupnými zdrojmi.