

ROZHODNUTIE

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“) ako orgán podľa § 6 ods. 1 písm. h) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“) príslušný na konanie podľa § 20 zákona o zmene charakteristík referenčnej skupiny, v tomto konaní o zmene znenia indikačného obmedzenia referenčnej skupiny R03DX10 Benralizumab s.c. 30 mg (ďalej len „referenčná skupina“), vedeného s týmito účastníkmi konania

Všeobecná zdravotná poisťovňa, a. s., 851 04 Panónska cesta 2, Bratislava – mestská časť Petržalka,

DÓVERA zdravotná poisťovňa, a. s., Einsteinova 25, 851 01 Bratislava,

Union zdravotná poisťovňa, a. s., Karadžičova 10, 814 53 Bratislava,

AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Švédsko (ďalej len „držiteľ registrácie“)

rozhodlo takto:

Indikačné obmedzenie uvedenej referenčnej skupiny mením nasledovne:

R03DX10 / Benralizumab s.c. 30 mg

Hradená liečba sa môže indikovať ako:

- a) prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobou pôsobiacimi β -agonistami, ktorí majú počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,15 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne jedným meraním v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov a počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi mali počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne 1 meraním, a ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov. Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.
- b) prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek inej užíwanej biologickej liečbe,
 - 1) ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikoidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov alebo
 - 2) mali minimálne 2 klinicky závažné exacerbácie astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov) za posledných 12 mesiacov.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

O d ô v o d n e n i e

I.

Skutkové okolnosti

Ministerstvo dňa 20.5.2024 začalo konanie z vlastného podnetu vo veci zmeny charakteristík referenčnej skupiny - zmena znenia indikačného obmedzenia referenčnej skupiny R03DX10, Benralizumab s.c. 30 mg, pričom aktuálne je indikačné obmedzenie referenčnej skupiny určené v znení:

R03DX10 / Benralizumab s.c. 30 mg

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

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Ministerstvo začalo z vlastného podnetu toto konanie na základe podnetu prof. MUDr. Mgr. Miloša Jeseňáka, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI, prof. MUDr. Petra Pružinca, CSc., doc. MUDr. Ivana Soloviča, CSc., MUDr. Marty Hájkovej, CSc., MPH, ktorí v mene Výboru Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie SLS a Výboru Slovenskej pneumologickej a fizeologickej spoločnosti SLS žiadali zmenu znenia indikačného obmedzenia referenčnej skupiny R03DX10 Benralizumab s.c. 30 mg, a to konkrétne umožnenie pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení inou biologickou liečbou a zároveň perorálnymi kortikoidmi a napriek tomu nie je ich astma pod dostatočnou kontrolou, prechod na liečbu benralizumabom.

Podnet MUDr. Mgr. Miloša Jeseňáka, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI, prof. MUDr. Petra Pružinca, CSc., doc. MUDr. Ivana Soloviča, CSc., MUDr. Marty Hájkovej, CSc., MPH, doručený dňa 21.02.2024 obsahoval nasledovné:

Vec: **Spoločné odborné stanovisko Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie, Slovenskej pneumologickej a ftiziologickej spoločnosti a hlavných odborníkov MZ SR k možnosti zmeny súčasnej biologickej liečby na benralizumab v prípade pretrvávajúcej potreby liečby perorálnymi kortikoidmi**

Ťažká astma, ktorá postihuje 3,7% pacientov s astmou zostáva napriek kontinuálnemu zlepšovaniu liekových možností významnou terapeutickou výzvou. Títo pacienti napriek vysokointenzívnej štandardnej liečbe, dobrej adherencii a inhalačnej technike, zostávajú bez kontroly svojho ochorenia. V mnohých prípadoch sú pacienti odkázaní na dlhodobú alebo opakovanú liečbu perorálnymi kortikoidmi, či už epizodicky alebo kontinuálne, majú významne zníženú kvalitu života, vyšší výskyt nežiaducich účinkov, invalidizácie a riziko smrti v porovnaní s tými, ktorí sú pod kontrolou¹⁻⁵.

Biologická liečba predstavuje kľúčovú liečebnú intervenciu pri ťažkej astme vďaka možnosti zacieliť na konkrétnu patofyziologickú dráhu u daného pacienta. **Veľmi sme privítali, že od 1.5. 2023 je k dispozícii aj pre slovenských pacientov liek Fasentra (benralizumab), ktorý vďaka svojmu špecifickému mechanizmu účinku (Anti-IL5R) predstavuje efektívnu liečbu ťažkej eozinofilnej astmy**^{1,6}.

Napriek uvedenému pokroku sme identifikovali **významnú nenaplnenú medicínsku potrebu u podskupiny pacientov s ťažkou astmou, ktorí sú v súčasnosti liečení inou biologickou liečbou a napriek tomu pre dosiahnutie kontroly ochorenia sú u nich naďalej podávané perorálne kortikoidy**. Medzinárodné odporúčania jednoznačne preferujú podávanie biologickej liečby pred liečbou perorálnymi kortikoidmi a neodporúčajú podávanie perorálnych kortikoidov zároveň s biologickou liečbou¹. Navyše podávanie perorálnych kortikoidov vedie k rozvoju závažných nežiaducich účinkov (osteoporóza, hypertenzia, diabetes, obezita, psychiatrické, dermatologické komplikácie a iné), ktorých liečba predstavuje významné finančné náklady^{3-5,7-9}. Je teda zrejmé, že **biologická liečba, ktorá je u týchto pacientov podávaná nezabezpečuje dostatočnú kontrolu ochorenia (hoci pacienti formálne spĺňajú podmienky pre pokračovanie v hradenej liečbe), nemá kortikoidný efekt a podľa medzinárodných odporúčaní nemá byť ďalej podávaná a má byť zamenená za inú**¹.

Na základe odlišného mechanizmu účinku benralizumabu vs ostatné biologiká, prichádza pri liečbe benralizumabom k takmer kompletnej deplícii eozinofilov v pľúcnom tkanive¹⁰⁻¹¹. Pretrvávajúca reziduálna eozinofília v pľúcnom tkanive je pravdepodobnou príčinou neúčinnosti iných biologík u vyššie spomínanej skupiny pacientov^{12-13, 25-27}. **Anti-IL5R predstavuje pre týchto pacientov efektívnu terapeutickú alternatívu, čo potvrdzuje rozsiahly súbor dôkazov zo štúdií z reálnej klinickej praxe kde pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inú biologickú liečbu (vrátane užívajúcich perorálne kortikoidy) po zmene na benralizumab dosiahli významné zlepšenia vo všetkých kľúčových ukazovateľoch liečby astmy**¹³⁻¹⁸.

Existuje vysoká pravdepodobnosť, že táto skupina pacientov bude profitovať zo zmeny liečby (t.j. tzv. **switch**) na benralizumab, avšak mnohí z nich v súčasnosti nespĺnia indikačné obmedzenie (IO) pre liek Fasentra®. Dôvodom je fakt, že hodnoty sledovaných biomarkerov v periférnej krvi (t.j. absolútny počet eozinofilov) sú významne ovplyvnené kombináciou biologickej liečby a perorálnych kortikoidov čo však neodzrkadľuje v dostatočnej miere aktivitu ochorenia¹⁹⁻²³. To znamená, že napriek takejto liečbe pacienti naďalej naplňajú kritériá ťažkej nekontrolovanej eozinofilnej astmy. **Aktuálne české odporúčania pre diagnostiku a liečbu ťažkej astmy** uvádzajú, že pri posudzovaní indikačných kritérií pre switch biologickej liečby na nový liek predstavuje obdobie podávania doterajšieho biologika ekvivalent podávania systémovej kortikoterapie²⁴.

Týmto konsenzuálnym odborným stanoviskom **navrhujeme korekciu indikačného obmedzenia pre liek Fasentra® (benralizumab) v zmysle doplnenia**. Táto by umožnila pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení inou biologickou liečbou a zároveň perorálnymi kortikoidmi a napriek tomu nie je ich astma pod dostatočnou kontrolou, prechod na liečbu benralizumabom.

mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov alebo 2) mali minimálne 2 klinicky závažné exacerbácie astmy (definovaných ako zhoršenie astmy vyžadujúce užívanie perorálnych/systémových kortikosteroidov) za posledných 12 mesiacov. Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov (1) alebo po prvých 12 mesiacoch liečby k zníženiu ročnej frekvencie exacerbácií astmy aspoň o 50% (2), ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Liek Fasentra[®] je jediný biologický liek na Slovensku, ktorého IO sú viazané na pacientov s ťažkou astmou, ktorí sú liečení perorálnymi kortikosteroidmi. **Možnosť liečiť uvedenú skupinu pacientov Fasentrou[®] by neznamenal zvýšenie počtu liečených pacientov keďže ide len o zmenu (switch) jedného biologika za druhé, nemala by dopad na rozpočet vynakladaných finančných prostriedkov.** Uvedená možnosť by viedla k významnému zlepšeniu kontroly ťažkej astmy u cieľovej skupiny pacientov pri zachovaní porovnateľných nákladov na biologickú liečbu, s perspektívou nižších celkových nákladov v budúcnosti v súvislosti s elimináciou dopadu komorbidít asociovaných s perorálnymi kortikoidmi ako aj s neplánovanou zdravotnou starostivosťou v súvislosti so základným ochorením - ťažkou astmou. Cieľom korekcie indikačného obmedzenia je zefektívnenie používania biologickej liečby pri manažmente ťažkej astmy s ohľadom na naplnenie maximálnych benefitov, ktorá táto liečba dokáže pri správnej a personalizovanej indikácii zabezpečiť.

Návrh indikačného obmedzenia (IO) pre liek Fasentra (benralizumab s.c. 30 mg):

- a) Hradená liečba sa môže indikovať ako prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek liečbe vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a dlhodobo pôsobiacimi β -agonistami, ktorí majú počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,15 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne jedným meraním v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov pri súčasnom užívaní perorálnych kortikosteroidov a počas 12 mesiacov predchádzajúcich systémovej liečbe perorálnymi kortikosteroidmi mali počet eozinofilov v periférnej krvi vyšší alebo rovný $0,3 \cdot 10^9 / L$ hodnotený minimálne 1 meraním, a ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5 mg/deň (alebo ekvivalentu) po viac ako 50% času za posledných 12 mesiacov. Ak nedôjde po prvých 4 mesiacoch liečby k zníženiu dávky užívaných systémových kortikosteroidov ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou.

alebo

- b) Hradená liečba sa môže indikovať ako prídavná udržiavacia liečba u dospelých pacientov s ťažkou refraktérnou eozinofilnou astmou podľa klasifikácie na základe Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), nedostatočne kontrolovanou napriek inej užíwanej biologickej liečbe, 1) ktorí užívajú systémovú liečbu perorálnymi kortikosteroidmi v dávke ≥ 5

II.

Relevantná právna úprava

Podľa § 6 ods. 1 písm. h) zákona ministerstvo rozhoduje kategorizáciou liekov o zmene charakteristík referenčných skupín liekov zaradených v zozname kategorizovaných liekov.

Podľa § 20 ods. 1 zákona o zmene charakteristík referenčnej skupiny, okrem určenia, zmeny alebo zrušenia určenia úhradovej skupiny a koeficientu úhradovej skupiny, rozhoduje ministerstvo na základe žiadosti podľa § 14 alebo z vlastného podnetu. O určení, zmene alebo zrušení určenia úhradovej skupiny a koeficientu úhradovej skupiny rozhoduje ministerstvo z vlastného podnetu.

Podľa § 20 ods. 3 písm. a) zákona pri rozhodovaní o zmene charakteristík referenčnej skupiny sa prihliada najmä na účelnosť a efektívnosť vynakladania prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Podľa § 20 ods. 3 písm. c) zákona pri rozhodovaní o zmene charakteristík referenčnej skupiny sa prihliada najmä na odporúčané terapeutické postupy s prihliadnutím na nákladovú efektívnosť a predpokladaný vplyv na prostriedky verejného zdravotného poistenia.

Podľa § 74 zákona konanie sa začína na návrh účastníka alebo z podnetu ministerstva. Konanie je začaté dňom, keď podanie účastníka konania bolo doručené ministerstvu. Ak sa konanie začína z podnetu ministerstva, je konanie začaté dňom, keď ministerstvo urobilo voči účastníkovi konania prvý úkon. O začatí konania ministerstvo upovedomí všetkých účastníkov konania.

Podľa § 76 ods. 2 zákona o začatí konania, ktoré ministerstvo začalo z vlastného podnetu, upovedomí ministerstvo účastníkov konania oznámením o začatí konania. Zverejnenie oznámenia o začatí konania na webovom sídle ministerstva sa považuje za doručenie oznámenia o začatí konania všetkým účastníkom konania.

III.

Posúdenie žiadosti ministerstvom

V rámci diskusie na zasadnutí Kategorizačnej komisie dňa 07.05.2024 bol diskutovaný podnet MUDr. Mgr. Miloša Jeseňáka, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI, prof. MUDr. Petra Pružinca, CSc., doc. MUDr. Ivana Soloviča, CSc., MUDr. Marty Hájkovej, CSc., MPH, ktorí v mene Výboru Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie SLS a Výboru Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti SLS žiadali zmenu znenia indikačného obmedzenia referenčnej skupiny R03DX10 Benralizumab s.c. 30 mg, a to konkrétne umožnenie pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení inou biologickou liečbou a zároveň perorálnymi kortikoidmi a napriek tomu nie je ich astma pod dostatočnou kontrolou, prechod na liečbu benralizumabom.

Podľa slovenských odborníkov nastane potreba switch-u postupne, keďže stabilizovaní pacienti nebudú prestavovaní na inú liečbu. Počet pacientov u ktorých sa predpokladá switch je ■■■ a bude to najmä z liekov ■■■ a ■■■. Dopad na rozpočet je vyčíslený na ■■■ €.

Ministerstvo zastáva názor, že je opodstatnené rozšíriť znenie indikačného obmedzenia v zmysle zefektívnenia používania biologickej liečby pri manažmente ťažkej

astmy s ohľadom na naplnenie maximálnych benefitov, ktoré táto liečba dokáže pro správnej a personalizovanej indikácii zabezpečiť.

Ministerstvo sa v plnom rozsahu stotožnilo so stanoviskom Kategorizačnej komisie ako poradným orgánom a má za to, **že je opodstatnené** zmeniť indikačné obmedzenie tak, ako je uvedené vo výroku tohto oznámenia o začatí konania z vlastného podnetu.

Podľa § 20 ods. 3 písm. a) zákona pri rozhodovaní o zmene charakteristík referenčnej skupiny sa prihliada najmä na účelnosť a efektívnosť vynakladania prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Podľa § 20 ods. 3 písm. c) zákona pri rozhodovaní o zmene charakteristík referenčnej skupiny sa prihliada najmä na odporúčané terapeutické postupy s prihliadnutím na nákladovú efektívnosť a predpokladaný vplyv na prostriedky verejného zdravotného poistenia.

Odborné odporúčanie pre ministra bolo zverejnené na elektronickom portáli MZ SR v rámci zápisnice k zasadnutiu Kategorizačnej komisie dňa **7.8.2024**.

Predmetom odporúčania bola zmena znenia indikačného obmedzenia referenčnej skupiny R03DX10 Benralizumab s.c. 30 mg, konkrétne rozšíriť znenie indikačného obmedzenia v zmysle zefektívnenia používania biologickej liečby pri manažmente ťažkej astmy s ohľadom na naplnenie maximálnych benefitov, ktoré táto liečba dokáže pro správnej a personalizovanej indikácii zabezpečiť. Členovia Kategorizačnej komisie v rámci diskusie vyjadrili väčšinový súhlas k zmene indikačného obmedzenia uvedenej referenčnej skupiny v súlade s diskutovaným podnetom Kategorizačnou komisiou zo dňa 07.05.2024 a navrhli začatie konania z vlastného podnetu vo veci zmeny indikačného obmedzenia vyššie uvedenej referenčnej skupiny.

Z odborného odporúčania pre ministra vyplývalo, že členmi Kategorizačnej komisie bolo väčšinovým súhlasom odporúčané začatie konania z vlastného podnetu vo veci zmeny indikačného obmedzenia vyššie uvedenej referenčnej skupiny.

Kategorizačná komisia pre lieky dňa 06.08.2024 opätovne odborne posúdila podnet, oboznámila a dospela k záveru, *že vzhľadom na § 20 ods. 3 písm. a) a písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov **je opodstatnené**, aby ministerstvo rozšírilo indikačné obmedzenie pre referenčnú skupinu R03DX10 Benralizumab s.c. 30 mg, podľa návrhu uvedenom v odbornom odporúčaní Kategorizačnej komisie pre lieky.*

Na základe hore uvedeného ministerstvo rozhodlo tak, ako je uvedené vo výroku tohto rozhodnutia.

Ministerstvo sa v plnom rozsahu stotožnilo s Kategorizačnou komisiou ako poradným orgánom a má za to, že je opodstatnené rozšíriť znenie indikačné obmedzenie.

Poučenie:

Proti tomuto rozhodnutiu možno podľa § 82 ods. 1 zákona podať námietky na Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky do siedmich dní od doručenia rozhodnutia. Rozhodnutie nie je preskúmateľné súdom, pokiaľ nebol vyčerpaný riadny opravný prostriedok.

Podľa § 82 ods. 4 a 5 zákona ten, kto podáva námietky, je povinný zložiť na účet ministerstva kauciu v sume 3000 eur. Kaucia musí byť pripísaná na účet ministerstva najneskôr v nasledujúci pracovný deň po poslednom dni lehoty na podanie námietok, inak sa konanie o námietkach zastaví. Ministerstvo kauciu vráti, ak ministerka námietkam čo aj len čiastočne vyhovel.

Zuzana Dolinková
ministerka

Toto rozhodnutie sa považuje za doručené všetkým účastníkom konania dňom nasledujúcim po dni jeho zverejnenia na webovom sídle ministerstva. Elektronický portál Kategorizácia (<http://kategorizacia.mzsr.sk>) je súčasťou webového sídla ministerstva.