

Kontrastná látka gadopiklenol (Vueway) na zobrazovanie magnetickou rezonanciou so zvýšeným kontrastom u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

34819 – 34823; 34825; 34826

ATC skupina:

V08CA12

ŠÚKL kód:

5718E; 5719E; 5721E; 5723E; 5725E; 5726E; 5727E

Publikované dňa:

01.08.2025

Link:

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: ZHL133

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	15
3.4. Opis intervencie (B0001)	15
3.5. Registrácia technológie (A0020)	16
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	16
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	16
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	20
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	22
4.4. Výsledky bezpečnosti	22
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	30
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	32
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	33
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	33
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	34
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	35
7.1. Etická analýza	35
7.2. Organizačné aspekty	36
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	36
7.4. Právne aspekty	37
8. Zdroje	39
9. Apendix	41
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	41
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	41

Tabuľky

Tabuľka 1: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení	6
Tabuľka 2: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 3: Prehľad navrhovaných úhrad balení lieku Vueway podľa DR	17
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	19
Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií a verejných publikácií porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť gadobutrolu a gadoteridolu	20

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR	30
Tabuľka 7: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR	31
Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	31
Tabuľka 9: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení	32
Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	32
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	34

Obrázky

Obrázok 1: Výsledky kvalitatívneho zobrazenia lézií (primárny ukazovateľ) štúdie PROMISE	21
Obrázok 2: Výsledky kvalitatívneho zobrazenia lézií (primárny ukazovateľ) štúdie PICTURE	21
Obrázok 3: Výsledky kvantitatívneho zobrazenia lézií (sekundárny ukazovateľ) štúdie PROMISE	22
Obrázok 4: Výsledky kvantitatívneho zobrazenia lézií (sekundárny ukazovateľ) štúdie PICTURE	22
Obrázok 5: AEs zaznamenané v štúdii PROMISE	23
Obrázok 6: AEs zaznamenané v štúdii PICTURE	24

Použité skratky

AEs	nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)
ACR	Americká vysoká škola pre rádiológiu (z angl. American College of Radiology)
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. the anatomical therapeutic chemical code)
BBB	hematoencefalická bariéra (z angl. blood-brain-barrier)
CE	označenie európskej zhody (z fran. Conformité Européenne)
CI	interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)
CMA	analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis)
CNS	centrálny nervový systém
DR	držiteľ registrácie
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence-based medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
ESUR	Európska spoločnosť pre urogenitálnu rádiológiu (z angl. European Society of Urogenital Radiology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
GABU	gadobutrol
GAPI	gadopiklenol
GATE	gadoteridol
HDP	hrubý domáci produkt
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. health technology assessment)
CHMP	Výbor pre humánne lieky (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
MEA	dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed entry agreement)
MKCH-10	medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MR	zobrazovanie magnetickou rezonanciou (z angl. magnetic resonance imaging)

MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
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
NSF	nefrogénna systémová fibróza (z angl. nephrogenic systemic fibrosis)
OS	celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. population, intervention, comparator, outcomes)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. randomized controlled trial)
SAEs	závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)
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)
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Vueway v indikácii na diagnostické použitie pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MR) so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefalickej bariéry a/alebo abnormálnou vaskularitou orgánov centrálného nervového systému, pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadované výšky úhrad** podľa stĺpca Nákladovo-efektívna ÚZP (NIHO nastavenie) v tabuľke nižšie (Tabuľka 1). Tabuľka 1 uvádza aj úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP), ktorá by bola uvedená v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) v prípade kategorizácie lieku Vueway, ako aj zľavu voči požadovanej ÚZP DR a ÚZP v ZKL. Uvedené výšky úhrad považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 1: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Veľkosť balenia (Vueway, 0,5 mmol/ml injekčný roztok)	Požadovaná ÚZP	ÚZP v ZKL (5 % DPH)	Nákladovo-efektívna ÚZP (NIHO nastavenie)	Zľava voči požadovanej úhrade	Zľava voči ÚZP v ZKL (5 % DPH)
1x3 ml (liek.inj.skl.)	■ €	36,24 €	■ €	■ %	■ %
1x7,5 ml (liek.inj.skl.)	■ €	75,28 €	■ €	■ %	■ %
1x10 ml (liek.inj.skl.)	■ €	96,81 €	■ €	■ %	■ %
1x15 ml (liek.inj.skl.)	■ €	184,46 €	■ €	■ %	■ %
1x30 ml (liek.inj.skl.)	■ €	268,20 €	■ €	■ %	■ %
1x50 ml (liek.inj.skl.)	■ €	579,65 €	■ €	■ %	■ %
1x100 ml (liek.inj.skl.)	■ €	997,76 €	■ €	■ %	■ %

- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepovažujeme za potrebné zvážiť dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady.

Odporúčame zvážiť určenie indikačného obmedzenia, aby zahŕňalo použitie lieku Vueway na diagnostické použitie pri zobrazovaní MR so zvýšeným kontrastom **len u pacientov vo veku 18 rokov a starších**. Návrh indikačného obmedzenia podľa NIHO uvádzame nižšie, pričom zmena voči zneniu indikácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) je označená tučným písmom:

„Tento liek je určený **len** na diagnostické použitie.

Vueway je indikovaný **dospelým vo veku 18 rokov** a starším na zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR) so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefalickej bariéry (blood-brain-barrier, BBB) a/alebo abnormálnou vaskularitou:

- mozgu, chrbtice a súvisiacich tkanív centrálného nervového systému (CNS);
- pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému.

Mal by sa používať **len** vtedy, keď je diagnostická informácia nevyhnutná a nie je dostupná pomocou nezosilnenej MR.“

Odôvodnenie

Problematika

Liečivo gadopiklenol, ktoré je aktívnou zložkou lieku Vueway, slúži výhradne na diagnostické použitie. Využíva sa pri zobrazovaní MR so zvýšeným kontrastom. Podľa § 2 zákona 362/2011 Z. z. je liek zadefinovaný ako „liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií“. Vueway teda spĺňa zákonnú definíciu lieku aj napriek tomu, že neslúži na liečbu ochorení.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **GAPI** = gadopiklenol
- Komparátorom je:
 - **GABU** = gadobutrol
 - **GATE** = gadoteridol

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **GAPI preukázal v štúdiách PROMISE a PICTURE non-inferioritu voči GABU vo vizualizácii lézií prostredníctvom kontrastnej MR u dospelých pacientov. GAPI považujeme u dospelých pacientov pre účely aktuálneho hodnotenia za podobne účinný ako GATE, a to na základe verejne dostupných publikácií, ktoré popisujú podobnú účinnosť komparátorov GATE a GABU. V populácii pacientov vo veku 2 až 17 rokov porovnanie účinnosti GAPI voči komparátorom chýba.**
 - Primárnym ukazovateľom štúdií PROMISE a PICTURE bolo kvalitatívne posúdenie vizualizácie lézií na základe troch parametrov: ohraničenia, vnútornej morfológie a zvýraznenia kontrastu. Údaje boli analyzované troma externými zaslepenými hodnotiteľmi. V štúdiách PROMISE aj PICTURE bola non-inferiorita GAPI voči GATE štatisticky preukázaná u všetkých hodnotiteľov v každom zo skúmaných parametrov. Pri každom hodnotiteľovi a v každom sledovanom parametri boli v oboch štúdiách dosiahnuté štatisticky významné výsledky pre preukázanie non-inferiority GAPI voči GABU ($p < 0,001$).
 - Účinnosť GABU a GATE považujeme pre účely aktuálneho hodnotenia za podobnú na základe verejne dostupných publikácií, na ktoré sa odvoláva DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 a vo farmako-ekonomickom rozbere (FER). Na základe podobnej účinnosti GABU a GATE akceptujeme aj predpoklad non-inferiority GAPI voči GATE, spájame ho však s neistotou. Neistota plynie predovšetkým z toho, že všetky dostupné verejné publikácie porovnávajúce účinnosť GABU a GATE sa zameriavali výhradne na sledovanie lézií v rámci centrálneho nervového systému, a tak nie je možné s istotou vylúčiť rozdiel v ich účinnosti pri zobrazovaní iných telesných štruktúr.
 - Štúdie PROMISE a PICTURE, ani verejné publikácie porovnávajúce účinnosť komparátorov GABU a GATE nezahŕňali pacientov vo veku 2 – 17 rokov. Pre populáciu vo veku 2 – 17 rokov bola pre zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti GAPI vykonaná len jednoramenná štúdia fázy II (NCT03749252). Internú a externú validitu tejto štúdie nepovažujeme za dostatočnú pre zhodnotenie klinickej účinnosti GAPI voči komparátorom.
- **DR nepredložil priame ani nepriame porovnanie mortality ani kvality života u pacientov po podaní GAPI v porovnaní s komparátormi. Nakoľko nepredpokladáme vplyv GAPI alebo komparátorov na dĺžku ani kvalitu života pacientov, uvedený postup považujeme za akceptovateľný.**
- **Bezpečnostný profil GAPI považujeme za porovnateľný s GABU a GATE.**
 - V štúdiách PROMISE a PICTURE neboli zaznamenané žiadne závažné nežiaduce udalosti (SAEs, z angl. serious adverse events), pri ktorých by bola preukázaná príčinná súvislosť s podaním kontrastnej látky. Podobne v štúdii PROMISE neboli reportované žiadne ťažké nežiaduce udalosti (AEs, z angl. adverse events), ktoré by boli vyhodnotené ako súvisiace s podaním kontrastnej látky. V štúdii PICTURE bola intenzita AEs vyhodnotená ako mierna v 98 % všetkých AEs v ramene GAPI a v 91 % AEs v ramene GATE. V štúdii PROMISE boli akékoľvek AEs zaznamenané u 18 % pacientov v ramene GAPI a 20 % pacientov v ramene GABU. Väčšina týchto AEs bola vyhodnotená ako nesúvisiaca s podaním kontrastnej látky (83 % v ramene GAPI, 79 % v ramene GABU). V štúdii PICTURE boli AEs zaznamenané u 14,6 % pacientov v ramene GAPI a u 17,6 % pacientov v ramene GABU, väčšina z nich však nesúvisela s podaním kontrastnej látky (95 % v ramene GAPI, 93 % v ramene GABU).

- Bezpečnosť GABU a GATE považujeme za podobnú na základe verejne dostupných publikácií, na ktoré sa odvoláva DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 a vo FER. Na základe podobného bezpečnostného profilu oboch komparátorov považujeme bezpečnosť GAPI za porovnateľnú aj s GATE.
- **Internú validitu štúdií PROMISE a PICTURE znižuje najmä dizajn štúdie, pri ktorom sa vždy porovnávali len MR snímky súhlasných lézií, a problematické overovanie pravdivosti MR snímkov (napr. prostredníctvom chirurgických techník). Limitáciou v externej validite sú inklúzne kritériá oboch štúdií, ktoré umožňovali len vstup pacientov vo veku 18 rokov a starších, ako aj nezahrnutie pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientov so srdcovým zlyhaním.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Vueway pri požadovaných výškach úhrad [] – [] € na balenia nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosahuje GAPI voči GABU inkrementálne náklady vo výške [] €, a preto pri požadovanej úhrade nie je nákladovo-efektívny. Na splnenie nákladovej efektívnosti maximálne úhrady za balenia lieku Vueway v základnom scenári DR môžu byť maximálne vo výške [] €, čo by zodpovedalo zľave [] – [] % voči požadovaným výškam úhrad.
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje GAPI pri rovnakých prínosoch ako GABU a GATE inkrementálne náklady vo výške [] € voči GABU a [] € voči GATE.
- **Aby liek Vueway bol nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrady za balenia môžu byť maximálne podľa stĺpca Nákladovo-efektívna ÚZP (NIHO nastavenie) v tabuľke vyššie (Tabuľka 1).**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** V hodnotení nákladovej efektívnosti sme neidentifikovali žiadne relevantné zdroje neistoty.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy zoradené podľa veľkosti vplyvu:

- Úprava jednotkových nákladov na GABU ([] €).
- Zmena hmotnosti pacientov v súlade [] ([] €).
- Zahrnutie komparátora GATE do analýzy minimalizácie nákladov (CMA) (nulový dopad).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Vueway pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške [] € a čistý dopad vo výške [] € [].** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejistej penetrácie trhu liekom Vueway, ako aj z nezahrnutia kyseliny gadoterovej do nahrádzanej liečby.

Určenie indikačného obmedzenia:

Z dôvodu chýbajúceho klinického dôkazu GAPI voči komparátorom v populácii pacientov vo veku 2 až 17 rokov NIHO navrhuje zvážiť určenie indikačného obmedzenia, podľa ktorého by bol GAPI hradený len pacientom vo veku 18 rokov a starším, teda v populácii, v ktorej považujeme klinickú účinnosť GAPI za podobnú ako účinnosť relevantných komparátorov.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.07.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.07.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	10.06.2025 - 04.07.2025 (09.06.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 04.07.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	01.08.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	341 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	343 dní

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva gadopiklenol v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov podstupujúcich magnetickú rezonanciu so zvýšeným kontrastom v slovenskom kontexte?
2. Splňa gadopiklenol zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva gadopiklenol?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza - N/A Populácia podľa EMA² - Vueway je indikovaný dospelým a deťom vo veku 2 rokov a starším na zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR) so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefalickej bariéry (blood-brain-barrier, BBB) a/alebo abnormálnou vaskularitou: - mozgu, chrbtice a súvisiacich tkanív centrálného nervového systému (CNS); - pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému. Mal by sa používať len vtedy, keď je diagnostická informácia nevyhnutná a nie je dostupná pomocou nezosilnenej MR. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: - DR žiada o kategorizáciu lieku Vueway v celom rozsahu registrovanej indikácie. - DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie.
Intervencia (z angl. I ntervention)	GAPI (gadopiklenol)
Komparátor (z angl. C ontrol)	GABU (gadobutrol) GATE (gadoteridol)
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	Zobrazenie lézií Kvalitatívne zobrazenie lézií Kvantitatívne zobrazenie lézií
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných 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 (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) 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 EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESUR³ a ACR⁴.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 14.04.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 30.04.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

³ ESUR z angl. European Society of Urogenital Radiology

⁴ ACR z angl. American College of Radiology

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

3.1. Základná charakteristika ochorenia

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

Liečivo gadopiklenol (GAPI), ktoré je aktívnou zložkou lieku Vueway, slúži výhradne na diagnostické použitie. Využíva sa pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MR, z angl. magnetic resonance imaging) so zvýšeným kontrastom [1, 2]. Nakoľko liek Vueway neslúži na liečbu ochorení, v kapitolách 3.1, 3.2 a 3.3 sa nevyjadrujeme k charakteristike a diagnostike ochorenia ani k manažmentu a liečbe pacienta.

Podľa § 2 zákona 362/2011 Z. z. je liek zadefinovaný ako „liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií“. Vueway teda spĺňa zákonnú definíciu lieku aj napriek tomu, že neslúži na liečbu ochorení.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

N/A

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

N/A

3.4. Opis intervencie (B0001)

GAPI je paramagnetická látka určená na MR so zvýšeným kontrastom. Ide o makrocyclický neiónový komplex gadolína, ktorý v tele pacienta zvyšuje relaxačnú rýchlosť vodných protónov vo svojej blízkosti, čo má viesť k zvýšeniu intenzity signálu (jasu) tkanív [1, 2].

Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. summary of product characteristics) uvádza, že odporúčaná dávka Vuewayu je 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent 0,05 mmol/kg telesnej hmotnosti). Dávku nie je potrebné upravovať u detí a dospelých, starších pacientov ani u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Odporúčaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia s rýchlosťou približne 2 ml/s, po ktorej nasleduje

prepláchnutie injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) ručnou injekciou alebo automatickým injektorom. Kontrastná látka by sa mala intravaskulárne podávať podľa možností ležiacemu pacientovi. Pacient má byť počas podávania a po podaní sledovaný najmenej pol hodiny. MR so zvýšeným kontrastom sa môže začať po injekcii v závislosti od použitých pulzných sekvencií a protokolu vyšetrenia. Optimálne zosilnenie signálu sa zvyčajne pozoruje počas arteriálnej fázy a v priebehu približne 15 minút po injekcii [2].

V rámci farmako-ekonomického rozboru (FER) uvádza držiteľ registrácie (DR) rovnaké dávkovanie [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Vueway v indikácii na diagnostické použitie u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších na zobrazovanie MR so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefalickej bariéry a/alebo abnormálnou vaskularitou orgánov centrálného nervového systému, pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému odporučil v 10/2023 Výbor Európskej liekovej agentúry (EMA, z angl. European Medicines Agency) pre lieky na humánne použitie (CHMP, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use). Liek Vueway bol registrovaný na európskej úrovni v 12/2023 pod číslom EMEA/H/C/006172 [3].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [2]:

„Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Vueway je indikovaný dospelým a deťom vo veku 2 rokov a starším na zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR) so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefalickej bariéry (blood-brain-barrier, BBB) a/alebo abnormálnou vaskularitou:

- mozgu, chrbtice a súvisiacich tkanív centrálného nervového systému (CNS);

- pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému.

Mal by sa používať len vtedy, keď je diagnostická informácia nevyhnutná a nie je dostupná pomocou nezosilnenej MR.“

Liek Vueway v spomínanej indikácii nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia [4].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Vueway nie je kategorizovaný [5] a DR predtým o kategorizáciu nežiadal. Liek štandardne nie je preplácaný nad rámec kategorizácie [6, 7, 8].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR nenavrhuje indikačné obmedzenie a žiada o kategorizáciu lieku Vueway v celom rozsahu registrovanej indikácie. Celé znenie indikácie podľa SPC lieku Vueway uvádzame v časti 3.5.

DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie.

Úhrady, ktoré DR navrhuje za rôzne veľké balenia lieku Vueway (0,5 mmol/ml injekčný roztok), uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Odporúčame zvážiť určenie indikačného obmedzenia. Z dôvodu chýbajúceho klinického dôkazu GAPI voči komparátorom v populácii pacientov vo veku 2 až 17 rokov NIHO navrhuje určenie indikačného obmedzenia, podľa ktorého by bol GAPI hrađený len pacientom vo veku 18 rokov a starším, teda v populácii, v ktorej považujeme klinickú účinnosť GAPI za podobnú ako účinnosť relevantných komparátorov. Návrh indikačného obmedzenia podľa NIHO uvádzame nižšie, pričom zmena voči zneniu indikácie v SPC je označená tučným písmom:

„Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Vueway je indikovaný **dospelým vo veku 18 rokov** a starším na zobrazovanie magnetickou rezonanciou (MR) so zvýšeným kontrastom na zlepšenie detekcie a vizualizácie patológií s narušením hematoencefallickej bariéry (blood-brain-barrier, BBB) a/alebo abnormálnou vaskularitou:

- mozgu, chrbtice a súvisiacich tkanív centrálného nervového systému (CNS);
- pečene, obličiek, pankreasu, prsníka, pľúc, prostaty a muskuloskeletálneho systému.

Mal by sa používať len vtedy, keď je diagnostická informácia nevyhnutná a nie je dostupná pomocou nezosilnenej MR.“

Tabuľka 3: Prehľad navrhovaných úhrad balení lieku Vueway podľa DR

ŠÚKL kód	Veľkosť balenia (Vueway, 0,5 mmol/ml injekčný roztok)	ÚZP* v ZKL (10 % DPH)	ÚZP* v ZKL (5 % DPH)	Požadovaná úhrada	Zľava DR voči ÚZP* v ZKL (5 % DPH)
5718E	1x3 ml (liek.inj.skl.)	37,96 €	36,24 €	€	%
5719E	1x7,5 ml (liek.inj.skl.)	78,86 €	75,28 €	€	%
5721E	1x10 ml (liek.inj.skl.)	101,42 €	96,81 €	€	%
5723E	1x15 ml (liek.inj.skl.)	193,24 €	184,46 €	€	%
5725E	1x30 ml (liek.inj.skl.)	280,97 €	268,20 €	€	%
5726E	1x50 ml (liek.inj.skl.)	607,25 €	579,65 €	€	%
5727E	1x100 ml (liek.inj.skl.)	1045,28 €	997,76 €	€	%

*ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne

Zdroj: [1, prepočet NIHO]

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory v predmetnej populácii liečivá gadobutrol (GABU) a gadoteridol (GATE). Voľba komparátorov, ktoré zvolil NIHO, sa zhoduje s voľbou komparátorov podľa DR. DR vo svojej žiadosti ako jediný relevantný komparátor uviedol GABU. Nakoľko NIHO za komparátor považuje aj GATE, DR bol vo Výzve na opravu č. 1 požiadany, aby doplnil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI aj voči tomuto komparátoru. V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR voči GATE ako relevantnému komparátoru nenamietal a predložil klinický dôkaz, na základe ktorého predpokladá podobnú účinnosť GABU a GATE. Na základe odpovede na Výzvu na opravu č. 1 usudzujeme, že DR GATE akceptuje ako ďalší relevantný komparátor, a tak súhlasí s výberom komparátorov podľa NIHO. Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie:

- GAPI, GABU a GATE sú liečivá na báze gadolína, ktoré slúžia na zlepšenie kontrastu MR a podľa ich SPC môžu byť využívané v rovnakých alebo podobných indikáciách [2, 9, 10].
- GAPI, GABU a GATE figurujú v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL), pričom ich predpisovanie je na Slovensku v súlade s plným znením ich indikácií v SPC [5].
- Medzinárodné odporúčania podľa EMA a Európskej spoločnosti pre urogenitálnu rádiológiu (ESUR, z angl. European Society of Urogenital Radiology), ako aj odporúčania podľa Americkej vysokej školy pre rádiológiu (ACR, z angl. American College of Radiology) zaraďujú GAPI, GABU a GATE do kategórie kontrastných látok s najnižším rizikom nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF, z angl. nephrogenic systemic fibrosis) [11, 12, 13].
- GABU aj GATE vykazujú na základe dát z účtu poistenca z roku 2023, zverejnených na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), najvyššiu spotrebu zo všetkých kontrastných látok využívaných pri MR. V prípade GABU jeho spotreba zodpovedá 73 % všetkých kontrastných látok pre MR a v prípade GATE 16 % [14]. Zastúpenie GABU aj GATE je tak dostatočné na to, aby mohli byť obe kontrastné látky považované za komparátory na základe Metodické príručky zverejnenej na stránke Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) [15], pričom ich pozíciu upevňuje jednoznačné postavenie v medzinárodných odporúčaníach.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme liečivá kyselina gadoterová, gadodiamid, gadoversetamid a kyselina gadoxetová.

- Gadodiamid a gadoversetamid vykazujú na základe dát z účtu poistenca z roku 2023, zverejnených na stránke NCZI, nulovú spotrebu. Kyselina gadoxetová vykazuje spotrebu na úrovni necelé 2 % [14]. Odporúčania EMA a ESUR navyše zaraďujú gadodiamid a gadoversetamid do skupiny s vysokým rizikom NSF, na základe čoho je ich použitie obmedzené. Kyselinu gadoxetovú EMA a ESUR zaraďujú do skupiny so stredným rizikom NSF [11, 12]. Obdobne sa ku klasifikácii vyššie popísaných liečiv stavia aj ACR [13]. Na základe popísanej argumentácie liečivá gadodiamid, gadoversetamid a kyselinu gadoxetovú nepovažujeme za komparátory.
- Kyselina gadoterová vykazuje v dátach z účtu poistenca z roku 2023, zverejnených na stránke NCZI, spotrebu na úrovni približne 9 % [14]. Medzinárodné odporúčania zaraďujú kyselinu gadoterovú z hľadiska bezpečného podávania kontrastných látok do rovnakých skupín ako GABU a GATE [11, 12]. Podľa SPC sa však cieľová populácia pre použitie kyseliny gadoterovej pri kontrastnej MR voči GAPI, GABU a GATE líši. Z dôvodu hraničnej spotreby kyseliny gadoterovej a odlišnej cieľovej populácie v porovnaní s GAPI, GABU a GATE kyselinu gadoterovú nepovažujeme za relevantný komparátor.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCT, z angl. randomized controlled trial), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u pacientov vo veku 2 roky a viac, ktorým bol pri kontrastnej MR podaný GAPI a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov zadaných v PICO. DR v rámci FER predložil dve štúdie, ktoré spĺňajú tieto kritériá: PROMISE (NCT03986138) a PICTURE (NCT03996447). Obe štúdie porovnávajú účinnosť a bezpečnosť GAPI s GABU u dospelých pacientov s abnormalitami/léziami v muskuloskeletálnom systéme, v oblasti brucha, hrudníka/prsníka, panvy, hlavy/krku (štúdia PROMISE) a CNS (štúdia PICTURE; Tabuľka 4):

- Štúdie PROMISE (NCT03986138) a PICTURE (NCT03996447) boli prospektívne, medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, kontrolované, skrížené štúdie fázy III, ktoré porovnávali GAPI s GABU z hľadiska vizualizácie lézií. Primárnym ukazovateľom oboch štúdií bolo zhodnotenie vizualizácie lézie na základe 3 parametrov (ohraničenie, vnútorná morfológia a zvýraznenie kontrastu) po podaní GAPI a GABU. Sponzorom oboch štúdií bol Guerbet.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03986138	PROMISE	GAPI	GABU	140:133*	ukončená 12/2020
NCT03996447	PICTURE	GAPI	GABU	120:122*	ukončená 9/2020

GABU – gadobutrol; GAPI – gadopiklenol

* súčasťou oboch klinických štúdií bol crossover – pacienti v oboch klinických štúdiách tak podstúpili kontrastnú MR s GAPI aj s GABU. Prvé číslo označuje počet pacientov, ktorí absolvovali prvú kontrastnú MR s GAPI a následne po crossoveri druhú kontrastnú MR s GABU. Druhé číslo označuje počet pacientov, ktorí absolvovali MR s kontrastnou látkou v opačnom poradí – najprv s GABU a následne s GAPI.

Zdroj: [1]

V rámci žiadosti DR nedodal priame ani nepriame porovnanie GAPI s komparátorom GATE. Vo Výzve na opravu č. 1 bol preto DR požiadaný, aby doplnil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GATE v populácii detí, dospievajúcich a dospelých pacientov. V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR uviedol, že na základe verejnej publikácie Maravilla et al. (2015) predpokladá podobnú účinnosť a bezpečnosť GABU a GATE [16]. Na túto publikáciu sa DR odvoláva aj vo FER, kde uvádza prehľad štúdií a verejných publikácií, ktoré porovnávali klinickú účinnosť a bezpečnosť GATE s GABU. Všetky uvedené štúdie a verejné publikácie porovnávajú účinnosť

a bezpečnosť GATE a GABU v populácii dospelých pacientov. V tabuľke nižšie (Tabuľka 5) uvádzame výber z verejne dostupných publikácií, na ktoré sa DR odvoláva v rámci FER – do tohto výberu boli zahrnuté len štúdie, ktoré porovnávali účinnosť a/alebo bezpečnosť GABU a GATE a sledovali objektívne merateľné parametre. Na základe výsledkov z uvedených zdrojov DR predpokladá u GABU prinajmenšom non-inferioritu voči GATE. Nakoľko spomínané štúdie a verejné publikácie porovnávajú klinickú účinnosť dvoch komparátorov navzájom, nespĺňajú kritériá uvedené v PICO a z hľadiska aktuálneho hodnotenia preto nevstupujú do ďalšieho vyhodnocovania klinickej účinnosti. Problematika chýbajúceho priameho alebo nepriameho porovnania GAPI s komparátorom GATE je detailne diskutovaná v časti 4.5.

Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií a verejných publikácií porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť gadobutrolu a gadoteridolu

NCT	Liečebné ramená	Zdroj dát
NCT00522951	GABU vs. GATE	[17, 18]
N/A	GABU vs. GATE	[19]
N/A	GABU vs. GATE	[16]
N/A	GABU vs. GATE	[20]

GABU - gadobutrol; GATE – gadoteridol

Zdroj: [1]

V rámci žiadosti DR nepredložil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GABU v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov, vo Výzve na opravu č. 1 bol preto požiadaný o jeho doplnenie. Nakoľko za relevantný komparátor považujeme aj GATE, DR bol vo Výzve na opravu č. 1 požiadaný, aby v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov doplnil aj klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GATE. DR komparatívne dáta o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči komparátorom pre populáciu vo veku 2 – 17 rokov nepredložil, odvolal sa však na výsledky jednoramennej štúdie fázy II (NCT03749252), ktorá skúmala farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť GAPI v populácii vo veku 2 – 17 rokov. Internú a externú validitu predmetnej štúdie nepovažujeme za dostatočnú pre zhodnotenie klinickej účinnosti GAPI voči komparátorom, a preto ju nezahrňame do ďalšieho vyhodnocovania klinickej účinnosti. Problematika nedostatočného dôkazu o klinickej účinnosti GAPI voči komparátorom v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov je detailne diskutovaná v časti 4.5.

Čas analýzy dát

Čas analýzy dát zodpovedá vopred stanoveným ukazovateľom štúdie. Kontrastná MR s GAPI alebo GABU bola vykonaná jednorazovo [1, 21].

4.2. Výsledky účinnosti

Výsledky štúdií PROMISE a PICTURE znázorňujú obrázky nižšie (Obrázok 1 a Obrázok 2). Oba obrázky znázorňujú výsledky primárneho ukazovateľa oboch štúdií na základe troch parametrov vizualizácie (zhodnotenie vizualizácie lézie na základe ohraničenia, vnútornej morfológie a zvýraznenia kontrastu). Na preukázanie non-inferiority GAPI voči GABU musela byť dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval) pre rozdiel v priemerných skóre nad hranicou non-inferiority (-0,35) pre každý parameter vizualizácie v aspoň dvoch hodnotených skupinách (Reading groups). V rámci primárneho ukazovateľa bola v oboch štúdiách preukázaná non-inferiorita GAPI voči GABU, v štúdii PICTURE bola navyše v primárnom ukazovateli preukázaná aj superiorita GAPI voči GABU. Obrázok 3 a Obrázok 4 znázorňujú kvantitatívnu analýzu zvýraznenia lézií z oboch klinických štúdií (sekundárny ukazovateľ štúdií PROMISE a PICTURE).

Obrázok 1: Výsledky kvalitatívneho zobrazenia lézií (primárny ukazovateľ) štúdie PROMISE

Parameter and Reading Group	Gadopiclenol	Gadobutrol	Difference	95% CI of the Difference	P Value*
Border delineation					
Reading group 1 (n = 240)	3.82 ± 0.02	3.81 ± 0.02	0.00 ± 0.03	-0.05, 0.05	<.001
Reading group 2 (n = 223)	3.56 ± 0.05	3.53 ± 0.05	0.02 ± 0.04	-0.05, 0.10	<.001
Reading group 3 (n = 243)	3.53 ± 0.03	3.57 ± 0.03	-0.04 ± 0.03	-0.10, 0.01	<.001
Internal morphologic characteristics					
Reading group 1 (n = 240)	3.83 ± 0.02	3.83 ± 0.02	0.00 ± 0.03	-0.06, 0.05	<.001
Reading group 2 (n = 223)	3.75 ± 0.04	3.75 ± 0.04	0.00 ± 0.04	-0.07, 0.07	<.001
Reading group 3 (n = 243)	3.74 ± 0.03	3.77 ± 0.03	-0.03 ± 0.02	-0.08, 0.02	<.001
Contrast enhancement					
Reading group 1 (n = 240)	3.69 ± 0.04	3.68 ± 0.04	0.01 ± 0.04	-0.06, 0.09	<.001
Reading group 2 (n = 223)	2.88 ± 0.07	2.86 ± 0.07	0.03 ± 0.05	-0.07, 0.12	<.001
Reading group 3 (n = 243)	3.35 ± 0.04	3.37 ± 0.04	-0.02 ± 0.03	-0.08, 0.04	<.001

Údaje sú uvedené ako priemery najmenších štvorcov ± štandardné chyby v rámci štvorbodovej hodnotiacej škály. Vizualizácia lézií v rámci štvorbodovej škály bola hodnotená tak, že 1 bod zodpovedal žiadnej (pre ohraničenie a stupeň kontrastného zosilnenia) alebo slabej vizualizácii (pre zobrazenie vnútorných morfológických charakteristík), 2 strednej, 3 dobrej a 4 body výbornej vizualizácii. Prezentované údaje sa týkajú len tých účastníkov štúdie, ktorí absolvovali kontrastnú MR s GAPI aj GABU s aspoň jednou zodpovedajúcou léziou v rámci oboch vyšetrení. Údaje boli analyzované externými hodnotiteľmi. Údaje v hodnotenej skupine 1 (Reading group 1) sú súhrnným výsledkom hodnotiteľa 1 pre vyšetrenia hlavy a krku, prsníkov, hrudníka, brucha/panvy a vyšetrení muskuloskeletálneho systému. To isté platí pre hodnotené skupiny 2 a 3.

* Hodnota $p < 0,05$ naznačuje, že bola preukázaná non-inferiorita.

Zdroj: [1, 21]

Obrázok 2: Výsledky kvalitatívneho zobrazenia lézií (primárny ukazovateľ) štúdie PICTURE

	n	LS Mean (SE)			95% CI difference	p-value
		Gadopiclenol 0.05 mmol/kg	Gadobutrol 0.1 mmol/kg	Difference		
Border delineation						
Reader 1	227	3.91 (0.02)	3.93 (0.02)	-0.02 (0.02)	[-0.06 ; 0.02]	<.0001
Reader 2	231	3.64 (0.04)	3.60 (0.04)	0.03 (0.04)	[-0.04 ; 0.11]	<.0001
Reader 3	220	3.97 (0.01)	3.95 (0.01)	0.02 (0.02)	[-0.01 ; 0.05]	<.0001
Internal morphology						
Reader 1	227	3.93 (0.02)	3.93 (0.02)	-0.01 (0.02)	[-0.04 ; 0.03]	<.0001
Reader 2	231	3.64 (0.04)	3.62 (0.04)	0.02 (0.03)	[-0.05 ; 0.09]	<.0001
Reader 3	220	3.97 (0.02)	3.92 (0.02)	0.05 (0.02)	[0.01 ; 0.08]	<.0001
Contrast enhancement						
Reader 1	227	3.78 (0.04)	3.77 (0.04)	0.01 (0.03)	[-0.04 ; 0.07]	<.0001
Reader 2	231	3.57 (0.04)	3.52 (0.04)	0.05 (0.04)	[-0.03 ; 0.12]	<.0001
Reader 3	220	3.89 (0.03)	3.81 (0.03)	0.09 (0.03)	[0.03 ; 0.15]	<.0001

Údaje sú uvedené ako priemery najmenších štvorcov ± štandardné chyby v rámci štvorbodovej hodnotiacej škály. Vizualizácia lézií v rámci štvorbodovej škály bola hodnotená tak, že 1 bod zodpovedal žiadnej (pre ohraničenie a stupeň kontrastného zosilnenia) alebo slabej vizualizácii (pre zobrazenie vnútorných morfológických charakteristík), 2 strednej, 3 dobrej a 4 body výbornej vizualizácii. Maximálne tri najviac reprezentatívne lézie pre každého pacienta boli zhodnotené celkovo tromi externými hodnotiteľmi a následne z nich bolo vypočítané priemerné skóre. V rámci porovnania boli vždy hodnotené len navzájom zodpovedajúce lézie. Pri hodnotení boli využité spárované obrázky z MR bez kontrastu a s kontrastnou látkou. Dolná hranica 95 % CI pre rozdiel skóre medzi gadopiklenolom a gadobutrolom bola $\geq -0,06$ (t. j. nad hranicou definujúcou non-inferioritu) u všetkých troch hodnotiteľov v každom z troch skúmaných parametrov (ohraničenie, vnútorná morfológia a zvýraznenie kontrastu).

Hodnota $p < 0,05$ naznačuje, že bola preukázaná non-inferiorita.

Zdroj: [1, 22]

Obrázok 3: Výsledky kvantitatívneho zobrazenia lézií (sekundárny ukazovateľ) štúdie PROMISE

Parameter and Reading Group	Gadopiclenol	Gadobutrol	Difference	95% CI of the Difference	P Value
Enhancement percentage					
Reading group 1 (n = 249)	145.26 ± 6.95	116.52 ± 6.95	28.73 ± 7.85	13.27, 44.20	<.001
Reading group 2 (n = 227)	147.78 ± 6.78	121.06 ± 6.78	26.72 ± 4.90	17.05, 36.39	<.001
Reading group 3 (n = 249)	219.95 ± 40.6	211.49 ± 40.6	8.46 ± 11.0	-13.16, 30.08	.44
Lesion-to-background ratio					
Reading group 1 (n = 249)	2.83 ± 0.13	2.74 ± 0.13	0.09 ± 0.12	-0.15, 0.32	.50
Reading group 2 (n = 227)	3.51 ± 0.24	3.72 ± 0.24	-0.22 ± 0.19	-0.58, 0.15	.24
Reading group 3 (n = 249)	4.36 ± 0.22	4.41 ± 0.22	-0.04 ± 0.17	-0.38, 0.29	.80

Údaje sú uvedené ako priemery najmenších štvorcov ± štandardné chyby. Prezintované údaje sa týkajú len tých účastníkov štúdie, ktorí absolvovali kontrastnú MR s GAPI aj GABU s aspoň jednou zodpovedajúcou léziou v rámci oboch vyšetrení. Údaje boli analyzované externými hodnotiteľmi. Údaje v hodnotenej skupine 1 (Reading group 1) sú súhrnným výsledkom hodnotiteľa 1 pre vyšetrenia hlavy a krku, prsníkov, hrudníka, brucha/panvy a vyšetrení muskuloskeletálneho systému. To isté platí pre hodnotené skupiny 2 a 3.

Zdroj: [1, 21]

Obrázok 4: Výsledky kvantitatívneho zobrazenia lézií (sekundárny ukazovateľ) štúdie PICTURE

	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)	Gadopiclenol (N=241)	Gadobutrol (N=241)
Number of lesion(s)						
n	241	240	241	241	239	240
Mean (SD)	2.1 (2.3)	2.0 (2.2)	2.9 (7.8)	2.9 (8.1)	2.1 (3.9)	2.4 (5.0)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Min. ; Max.	0 ; 10	0 ; 10	1 ; 99	1 ; 99	0 ; 35	0 ; 48
Not assessable	0	1	0	0	2	1
In categories						
No lesion	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0	0	9 (3.8%)	10 (4.2%)
1 lesion	158 (65.6%)	160 (66.7%)	154 (63.9%)	156 (64.7%)	161 (67.4%)	161 (67.1%)
2 lesions	34 (14.1%)	36 (15.0%)	37 (15.4%)	35 (14.5%)	40 (16.7%)	29 (12.1%)
3 lesions	13 (5.4%)	13 (5.4%)	16 (6.6%)	13 (5.4%)	7 (2.9%)	12 (5.0%)
More than 3 lesions	34 (14.1%)	28 (11.7%)	34 (14.1%)	37 (15.4%)	22 (9.2%)	28 (11.7%)
Not assessable	0	1	0	0	2	1

Údaje sú uvedené ako priemery (v zátvorke, ktorá nasleduje za priemerom, sú uvedené smerodajné odchýlky). Údaje boli analyzované externým hodnotiteľom. 95 % CI pre rozdiely skóre medzi gadopiklenolom a gadobutrolom boli u troch externých hodnotiteľov nasledovné: [-0,21; 0,45], [-0,60; 0,61], [-0,72; 0,16], pričom hodnota p bola ≥ 0,22.

Zdroj: [22]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Analýza bezpečnosti bola vykonaná na základe výskytu nežiaducich udalostí (AEs, z angl. adverse events) hlásených pacientmi, ako aj na základe meraní kardiovaskulárnych, hematologických a biochemických parametrov, ktoré boli vykonané pred vyšetrením, jednu hodinu po vyšetrení a jeden deň po vyšetrení. Verejné publikácie pojednávajúce o výsledkoch štúdií PROMISE a PICTURE uvádzajú, že AEs boli zaznamenávané počas celého trvania oboch štúdií. Dĺžka štúdie sa mohla interindividuálne líšiť, nakoľko po prvej MR s kontrastnou látkou nasledovala fáza vymývania, ktorá trvala 2 – 14 dní. V prípade štúdie PROMISE maximálna dĺžka štúdie bola 23 dní, v prípade štúdie PICTURE sa dĺžka štúdie neuvádza [1, 21].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky komparatívnej bezpečnosti zo štúdií PROMISE a PICTURE znázorňujú obrázky nižšie (Obrázok 5 a Obrázok 6). Oba obrázky znázorňujú len AEs, ktoré sa považovali za súvisiace s podaním kontrastnej látky. V štúdií PROMISE bolo zaznamenaných celkovo 80 AEs u 52 pacientov (18 %) v ramene GAPI a celkovo 90 AEs u 58 pacientov (20 %)

v ramene GABU. Väčšina týchto AEs bola vyhodnotená ako nesúvisiaca s podaním kontrastnej látky (83 % v ramene GAPI, 79 % v ramene GABU). Zo všetkých AEs, ktoré boli vyhodnotené ako súvisiace s podaním kontrastnej látky, sa v ramene GAPI vyskytlo 14 AEs u 12 pacientov v ramene GAPI a 19 AEs u 16 pacientov v ramene GABU. Intenzita väčšiny AEs bola mierna alebo stredná. Ťažké AEs boli reportované u 3 pacientov v ramene GAPI a u rovnakého počtu pacientov v ramene GABU. Všetky ťažké AEs boli vyhodnotené ako nesúvisiace s podaním kontrastnej látky. V štúdiu PROMISE neboli zaznamenané žiadne závažné nežiaduce udalosti (SAEs, z angl. serious adverse events), pri ktorých by bola preukázaná príčinná súvislosť s podaním kontrastnej látky [1, 21].

Obrázok 5: AEs zaznamenané v štúdiu PROMISE

Adverse Event	Gadopiclenol (n = 288)	Gadobutrol (n = 290)
At least one postinjection adverse event	12 (4.2)	16 (5.5)
Injection site pain	1 (0.3)	5 (1.7)
Nausea	2 (0.7)	1 (0.3)
Increased cystatin C level	1 (0.3)	1 (0.3)
Headache	2 (0.7)	...
Extravasation	...	1 (0.3)
Injection site erythema	...	1 (0.3)
Injection site hemorrhage	...	1 (0.3)
Injection site warmth	1 (0.3)	1 (0.3)
Pyrexia	1 (0.3)	1 (0.3)
Swelling	1 (0.3)	...
Vomiting	1 (0.3)	...
Decreased glomerular filtration rate	...	1 (0.3)
Dysgeusia	...	1 (0.3)
Acute kidney injury	...	1 (0.3)
Renal failure	1 (0.3)	...
Renal impairment	...	1 (0.3)
Allergic dermatitis	1 (0.3)	...
Erythema	...	1 (0.3)
Pruritus	1 (0.3)	...
Eyelid swelling	1 (0.3)	...
Contrast media reaction	...	1 (0.3)
Hyperkalemia	...	1 (0.3)

Reportované sú iba tie AEs, pri ktorých sa preukázala príčinná súvislosť s podaním kontrastnej látky. Údaje sú prezentované ako počty pacientov. Päť pacientov malo dva nežiaduce účinky súvisiace s podaním kontrastnej látky: dvaja účastníci po injekcii gadopiklenolu a traja po injekcii gadobutrolu.

Zdroj: [1, 21]

V štúdiu PICTURE bolo zaznamenaných celkovo 49 AEs u 36 pacientov (14,6 %) v ramene GAPI a celkovo 55 AEs u 43 pacientov (17,6 %) v ramene GABU. AEs, ktoré boli vyhodnotené ako súvisiace s podaním kontrastnej látky, boli zaznamenané u 12 pacientov (4,9 %) v ramene GAPI a u 17 (6,9 %) v ramene GABU. Intenzita väčšiny AEs bola mierna (48/49, t. j. 98 % v ramene GAPI a 50/55, t. j. 91 % v ramene GABU). V štúdiu PICTURE neboli zaznamenané žiadne SAEs, pri ktorých by bola preukázaná príčinná súvislosť s podaním kontrastnej látky [1, 22].

Obrázok 6: AEs zaznamenané v štúdiu PICTURE

	Gadopiclenol (n = 247)	Gadobutrol (n = 245)
At least 1 adverse event related to contrast agent	12 (4.9%)	17 (6.9%)
Injection site pain	2 (0.8%)	4 (1.6%)
Injection site coldness	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Injection site warmth	1 (0.4%)	2 (0.8%)
Dysgeusia	1 (0.4%)	2 (0.8%)
Blood creatinine increased	1 (0.4%)	2 (0.8%)
Injection site paraesthesia	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Headache	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Nausea	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Drug ineffective*	1 (0.4%)	0
Feeling hot	1 (0.4%)	0
Injection site hypoaesthesia	0	1 (0.4%)
Dizziness	1 (0.4%)	0
Paraesthesia oral	1 (0.4%)	0
Vomiting	0	1 (0.4%)
Ecchymosis	0	1 (0.4%)
Erythema	1 (0.4%)	0
Rash macular	0	1 (0.4%)
Groin pain	0	1 (0.4%)

Reportované sú iba tie AEs, pri ktorých sa preukázala príčinná súvislosť s podaním kontrastnej látky. Údaje sú prezentované ako počty pacientov.

*Pri zmienenom pacientovi bola suspektná extravazácia.

Zdroj: [1,22]

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

GAPI je intravenózne podávaná kontrastná látka na báze gadolína, ktorá so sebou nesie riziko precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií a majú ju podávať iba vyškolení zdravotnícki pracovníci s odbornými znalosťami v oblasti vykonávania MR so zvýšeným obsahom gadolína. Nakoľko je infúzia pripravovaná a podávaná v prostredí špecializovaného pracoviska, riziko chýb pri príprave a administrácii je na zdravotníckom pracovníkovi. GAPI sa nesmie podávať intratekálne. Pacient má byť počas podávania a po podaní sledovaný najmenej pol hodiny kvôli výskytu nežiaducich účinkov. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávaní by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ otvorenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Špecifický spôsob skladovania po otvorení balenia môže generovať ďalšie nároky na vybavenie zdravotníckeho zariadenia [2].

Komparátory GABU a GATE sú intravenózne podávané kontrastné látky na báze gadolína a podobne ako pri GAPI je ich podanie spojené s rizikom precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií. SPC GABU uvádza, že liečivo môžu podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v oblasti klinickej MR, v SPC GATE sa požiadavky na zdravotnícky personál, ktorý liečivo podáva, neuvádzajú. Nakoľko je infúzia pri oboch komparátoroch pripravovaná a podávaná v prostredí špecializovaného pracoviska, riziko chýb pri príprave a administrácii je

na zdravotníckom pracovníkovi. GABU ani GATE sa nesmú podávať intratekálne. SPC GABU uvádza, že z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak nie je možné okamžité použitie, za dobu uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá používateľ. SPC GATE nešpecifikuje podmienky pre uskladnenie liečiva po prvom otvorení obalu [9, 10].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Pri hodnotení internej validity štúdií PROMISE a PICTURE sme vychádzali z hodnotenia CHMP pre EMA [23].

Interná validita

Klinické štúdie PROMISE a PICTURE [21, 22, 23, 24, 25]

Internú validitu randomizovaných klinických štúdií PROMISE a PICTURE, porovnávajúcich klinickú účinnosť a bezpečnosť GAPI s GABU, považujeme vo všeobecnosti za adekvátnu. Limitácie oboch štúdií v rámci internej validity diskutujeme nižšie:

- V rámci analýz sa vždy porovnávali len MR snímky súhlasných lézií. Podľa EMA-CHMP sa pri takomto prístupe môžu stratiť dôležité a klinicky relevantné informácie o rozdieloch medzi MR s GAPI a GABU ako kontrastnými látkami.
- EMA-CHMP uvádza, že v štúdiách PROMISE a PICTURE môže byť problematické overenie pravdivosti MR skenov, napr. prostredníctvom chirurgických techník. Nakoľko však z etických dôvodov, ako aj z dôvodu nedostatku senzitivity nie je možné vykonanie štúdie, v rámci ktorej by bola pravdivosť MR snímkov overená u všetkých pacientov, EMA-CHMP považuje dizajn štúdií PROMISE a PICTURE za adekvátny.
- EMA-CHMP sa kriticky vyjadril k agregovaniu skóre vizualizácie lézií s využitím priemeru troch najreprezentatívnejších lézií. Podľa EMA-CHMP môže takýto prístup do štúdií vnášať heteroskedasticitu a závislosť medzi jednotlivými vzorkami. Okrem toho obmedzenie počtu lézií na tri reprezentatívne lézie predstavuje riziko skreslenia, pretože výsledky sa môžu vzťahovať iba na reprezentatívne lézie. V rámci hodnotenia EMA preto DR vykonal ďalšie analýzy, ktoré preukázali, že menšie (a teda „menej reprezentatívne lézie“) nevykazujú horšie skóre vizualizácie. S prihliadnutím na to, že v oboch štúdiách mala väčšina pacientov tri a menej lézií, limitovanie reprezentatívnych lézií na tri pravdepodobne nemá zásadný dopad na výsledok.
- V štúdiách PROMISE a PICTURE bola hranica non-inferiority na stupnici vizualizácie lézií stanovená na 0,35, čo predstavuje 10 % efektívnej veľkosti vzorky (3,5) zistenej v predchádzajúcich štúdiách. EMA-CHMP túto hranicu považovala za otáznu, nakoľko však v primárnych ukazovateľoch priemerné skóre prekročilo 3,5 a 95 % CI boli nad stanovenou hranicou, tento prístup považuje za akceptovateľný.

Externá validita

Klinické štúdie PROMISE a PICTURE [21, 22, 23, 24, 25]

Externú validitu štúdií PROMISE a PICTURE považujeme vo všeobecnosti za dostatočnú. Populácia a charakteristiky pacientov v štúdií sú podobné pacientom v slovenskom kontexte, avšak je medzi nimi aj niekoľko rozdielov, ktoré môžu byť zdrojom neistoty:

- DR navrhuje predpisovanie v plnom rozsahu registrovanej indikácie, t. j. pre dospelých a deti vo veku 2 rokov a staršie na zobrazovanie MR so zvýšeným kontrastom. Inklúzne kritériá v štúdiách PROMISE a PICTURE umožňovali len vstup pacientov vo veku 18 rokov a starších – klinická bezpečnosť a účinnosť podania GAPI v populácii detských a dospelých pacientov tak v rámci predmetných štúdií preukázaná nebola. Problematika nedostatočného dôkazu o klinickej účinnosti GAPI voči komparátorom v populácii detí a dospelých je diskutovaná v samostatnom odseku nižšie.
- Do štúdií PROMISE a PICTURE neboli na základe exklúzyv kritérií zahrnutí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 30 ml/min/1,73 m²). EMA-CHMP v hodnotení lieku Vueway uvádza, že špecificky pre populáciu pacientov s poruchou funkcie obličiek bola vykonaná štúdia fázy I (NCT03657784), zároveň však konštatuje, že počet pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek bol v predmetnej štúdií nízky a nie je postačujúci pre zhodnotenie rizika NSF. EMA-CHMP ďalej uvádza, že výskyt AEs bol vyšší u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi bez poruchy funkcie obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Na týchto pacientov nemusia byť aplikovateľné výsledky bezpečnosti z klinických štúdií PROMISE a PICTURE a GAPI sa u nich má použiť iba po starostlivom zhodnotení pomeru rizika k prínosu.

- EMA-CHMP uvádza, že vykonanie kontrastnej MR je náročnejšie u pacientov so srdcovým zlyhaním, takíto pacienti však neboli zahrnutí do klinických štúdií PROMISE a PICTURE. Ďalej sa uvádza, že u pacientov so srdcovým zlyhaním je obzvlášť dôležité správne načasovanie podania kontrastnej látky.

Zhodnotenie non-inferiority GAPI voči GATE [16, 18, 20]

Účinnosť a bezpečnosť GAPI považujeme pre účely aktuálneho hodnotenia u dospelých pacientov za podobnú voči komparátoru GATE. DR v rámci žiadosti nedodal priame ani nepriame porovnanie s komparátorom GATE, vo Výzve na opravu č. 1 bol preto požiadany, aby doplnil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GATE v populácii detí, dospievajúcich a dospelých pacientov. V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 DR uviedol, že na základe verejnej publikácie Maravilla et al. (2015) predpokladá podobnú účinnosť a bezpečnosť GATE a GABU [16]. Na túto publikáciu sa DR odvoláva aj vo FER, kde okrem nej uvádza prehľad niekoľkých ďalších verejných zdrojov dát porovnávajúcich klinickú účinnosť a bezpečnosť GATE s GABU. Hoci štandardom v absencii priameho porovnania intervencie a komparátora je dodanie nepriameho porovnania, popísané zdroje dát považujeme pre účely aktuálneho hodnotenia za postačujúce na preukázanie podobnej účinnosti GATE a GABU u dospelých pacientov. Na základe podobnej účinnosti oboch komparátorov považujeme GAPI v populácii dospelých pacientov za non-inferiorný aj voči GATE. Diskusiu k podobnej účinnosti GATE a GABU uvádzame nižšie:

- Verejná publikácia autorov Katakami et al. (2011) preukázala u dospelých pacientov non-inferioritu GABU v dávke 0,1 a 0,2 mmol/kg voči GATE v dávke 0,2 mmol/kg pri zobrazovaní mozgových metastáz na základe počtu detekovaných lézií. Výskyt AEs bol podobný v oboch ramenách [18].
- Verejná publikácia od autorov Maravilla et al. (2015) preukázala u dospelých pacientov podobný účinok GABU a GATE (obe v dávke 0,1 mmol/kg) pri zobrazovaní a diagnostike mozgových lézií, a to na základe stanovenia zosilnenia, rozsahu, vymedzenia alebo vnútornej morfológie lézií. Medzi ramenami neboli zaznamenané významné zmeny vo výskyte AEs [16].
- Verejná publikácia autorov Kuhn et al. (2021) preukázala u dospelých pacientov podobný účinok GABU a GATE (obe v dávke 0,1 mmol/kg) pri zobrazovaní glioblastomových lézií, a to na základe stanovenia kvantitatívneho zosilnenia lézií [20].

Na základe výsledkov uvedených štúdií akceptujeme predpoklad podobného účinku GABU a GATE, a teda aj non-inferioritu GAPI voči GATE v populácii dospelých pacientov, spájame ju však s neistotou. Neistota plynie predovšetkým z toho, že všetky vyššie popísané verejné publikácie sa zameriavali výhradne na sledovanie lézií v rámci CNS, a tak nie je možné s istotou vylúčiť rozdiel v účinnosti GABU a GATE pri zobrazovaní iných telesných štruktúr. Všetky publikácie, ktoré pri argumentácii o podobnej účinnosti GABU a GATE vo FER a v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 uvádza DR [16, 18, 20], porovnávali klinickú účinnosť a bezpečnosť GABU a GATE výhradne v populácii dospelých pacientov. Komparatívne dáta o účinnosti a bezpečnosti GABU a GATE v pediatrickej populácii chýbajú, a preto v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov nie je možné prijať predpoklad podobného účinku GABU a GATE.

Nedostatočný dôkaz o klinickej účinnosti GAPI voči komparátorom v populácii detí a dospievajúcich [3, 26]

DR v žiadosti nepredložil klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti GAPI v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov. Vo Výzve na opravu č. 1 bol DR požiadany, aby doplnil klinický dôkaz pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti GAPI voči oboom relevantným komparátorom u detí a dospievajúcich. DR komparatívne dáta o účinnosti a bezpečnosti GAPI voči komparátorom pre populáciu vo veku 2 – 17 rokov nepredložil, uviedol však, že nakoľko gadolíniové kontrastné látky fungujú na fyzikálnom princípe, nepredpokladá pri nich rozdiel v účinnosti, a to ani u detí. DR sa tiež odvolal na verejnú publikáciu Jurkiewicz et al. (2022) [26], na základe ktorej považuje dáta o klinickej účinnosti a bezpečnosti GAPI za prenositeľné z dospelaj populácie na populáciu pacientov vo veku 2 – 17 rokov. DR sa vo svojej odpovedi odvoláva aj na hodnotenie EMA, v ktorom sa podľa neho uvádza, že výsledky zistené v štúdiách s MR u dospelých je možné extrapolovať na detskú populáciu, pretože determinanty zvýšenia kontrastu pri ochoreniach detí a dospelých sú rovnaké a farmakokinetika GAPI u detí a adolescentov je porovnateľná s farmakokinetickým profilom u dospelých. Dôkaz, ktorý vo Výzve na opravu č. 1 predložil DR, nepovažujeme za dostatočný, pričom diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 síce uviedol, že pri všetkých gadolíniových kontrastných látkach predpokladá podobnú účinnosť na základe fyzikálneho princípu ich fungovania (a to aj u detí), avšak svoj predpoklad detailnejšie nerozoberal, ani neuviedol overiteľné zdroje dát, ktoré by umožnili verifikáciu jeho tvrdení.

- Publikácia Jurkiewicz et al. (2022) [26] popisuje výsledky jednoramennej štúdie fázy II (NCT03749252), ktorá skúmala farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť GAPI v populácii vo veku 2 – 17 rokov. Kvalitu tejto štúdie však nepovažujeme za dostatočnú pre akceptovanie prenositeľnosti údajov o účinnosti a bezpečnosti GAPI z dospelých pacientov na populáciu vo veku 2 – 17 rokov, nakoľko šlo o jednoramennú štúdiu zahŕňajúcu výhradne pediatrických a adolescentných pacientov. Výsledky štúdie síce na základe modelovania naznačujú podobný farmakokinetický profil GAPI u detí a dospelých, k priamemu porovnaniu účinnosti a bezpečnosti GAPI medzi detskými a dospelými pacientmi však nedošlo. Predložená štúdia navyše nerieši problém chýbajúceho porovnania GAPI s komparátormi v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov, keďže v predmetnej populácii je otázna nielen účinnosť a bezpečnosť GAPI, ale aj účinnosť a bezpečnosť komparátorov GABU a GATE.
- EMA-CHMP v hodnotení lieku Vueway uvádza, že simulácie založené na farmakokinetickom modeli preukázali pre pediatrickú populáciu mierne nižšie mediánové plazmatické koncentrácie GAPI v 10, 20 a 30 minúte po podaní v porovnaní s dospelými. Celkovo však EMA-CHMP považovala farmakokinetiku GAPI za podobnú u detí a dospelých. Informácie uvedené v hodnotení EMA akceptujeme, nepovažujeme ich však za využiteľné pre potreby aktuálneho hodnotenia. Úlohou EMA je zhodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti individuálneho liečiva a nie zhodnotenie GAPI z hľadiska stanovenia nákladovo-efektívnej úhrady pri porovnaní jeho účinnosti a bezpečnosti s relevantnými komparátormi.

Na základe uvedenej argumentácie odporúčame zväziť určenie indikačného obmedzenia tak, aby bol GAPI hrađený len pacientom vo veku 18 rokov a starším. Návrh na zmenu indikačného obmedzenia je ako samostatné odporúčanie na zváženie MZ SR a kategorizačnej komisie a nepovažujeme ho za nevyhnutné pre vyhodenie žiadosti. Odporúčací charakter volíme nakoľko výsledky štúdie NCT03749252 na základe farmakokinetického modelovania naznačujú podobnú účinnosť GAPI u detí a dospelých, s čím sa stotožnila aj EMA-CHMP v hodnotení lieku Vueway.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM), v ktorom vykonáva analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. cost-minimization analysis) GAPI voči GABU. V rámci FEM DR vykonal niekoľko scenárov v závislosti od zohľadnenia neupotrebitelných zvyškov a od spôsobu zahrnutia hmotnosti pacientov do výpočtov. Za základný scenár považujeme scenár, ktorý DR vo FER a FEM uvádza ako [REDACTED].

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme CMA ako typ farmako-ekonomickej analýzy pre zhodnotenie nákladovej efektívnosti GAPI voči GABU. Na základe výsledkov štúdií, ktoré predložil DR, považujeme účinnosť a bezpečnosť oboch liečiv za porovnateľnú. Modelovanie rovnakého prínosu oboch liečiv preto považujeme za adekvátne.

Neakceptujeme nezahrnutie GATE ako komparátora do farmako-ekonomického modelovania. GATE považujeme za komparátor na základe argumentácie uvedenej v časti 3.8. V odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 voči GATE ako komparátoru nenamietal ani DR a poskytol klinický dôkaz o podobnej účinnosti GABU a GATE u dospelých pacientov. Na základe informácií, ktoré DR uviedol v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1, ako aj informácií uvedených vo FER, považujeme GAPI voči GATE za non-inferiórny z hľadiska účinnosti a bezpečnosti v populácii dospelých pacientov a pre ich porovnanie preto vykonávame CMA. Podobná účinnosť a bezpečnosť GABU a GATE je diskutovaná v časti 4.5.

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR pre porovnanie GAPI voči GABU. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Pri komparátore GATE ako zdroj dát pojednávajúcich o non-inferiorite GAPI voči GATE využívame verejne dostupné dáta popísané v častiach 4.1 a 4.5.

5.1.3 Populácia

Neakceptujeme [REDACTED]

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

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR pri porovnaní GAPI voči GABU. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. V súlade s typom analýzy DR nepredpokladá rozdiely v účinnosti medzi GAPI a GABU.

Pri komparátore GATE modelujeme rovnakú účinnosť GAPI a GATE, a to na základe verejne dostupných dát popísaných v častiach 4.1 a 4.5.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Vzhľadom na charakter využitia hodnoteného liečiva a typ použitej analýzy nie je použitie údajov o kvalite života relevantné.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. V súlade s typom analýzy DR nepredpokladá rozdiely v bezpečnosti medzi GAPI a GABU.

Pri komparátore GATE modelujeme rovnakú bezpečnosť GAPI a GATE, a to na základe verejne dostupných dát popísaných v častiach 4.1 a 4.5.

5.1.7 Náklady

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

Vzhľadom na charakter využitia hodnoteného liečiva nie je použitie údajov o zotrvaní na liečbe aplikovateľné. Jedno vyšetrenie kontrastnou MR vyžaduje jednorazové podanie kontrastnej látky.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme jednotkové náklady na GABU a meníme ich v súlade so ZKL platným k 07/2025, podľa ktorého sa úhrada za balenie GABU 1 x 15 ml liek. inj. skl./ 5 x 7,5 ml striek.inj.napl.skl. znížila zo 77,04 €/221,43 € na 73,54 €/211,37 €. Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady GAPI voči GABU o ■■■■ €.

Pri komparátore GATE modelujeme náklady v súlade so ZKL platným k 07/2025, t. j. úhrada za balenie GATE sol inj 1x15 ml (liek. skl.) je 49,54 €.

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

Náklady na následnú liečbu

Vzhľadom na charakter využitia hodnoteného liečiva nie je použitie údajov o následnej liečbe aplikovateľné.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme

Ostatné náklady

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

5.1.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Z hľadiska kvality vnímame FER ako problematický. V rámci rozboru DR uvádza niekoľko prístupov k výpočtu nákladov za jedno vyšetrenie MR pre intervenciu a komparátor, a to v závislosti od zohľadnenia neupotrebitelných zvyškov a od spôsobu zahrnutia hmotnosti pacientov do výpočtov. Z FER však nie je možné jednoznačne stanoviť, ktorý scenár DR považuje za základný. Ako ďalší problém vnímame, že verejná a neverejná verzia FER nie sú totožné. DR vo verejnej verzii FER namiesto začlenených neverejných informácií (t. j. úhrady za liek Vueway po zohľadnení dôvernej zľavy), používa úhrady za jednotlivé balenia zodpovedajúce maximálnej cene vo verejnej lekárni, platnej do 31.12.2024. Uvedený postup považujeme za neadekvátny. V súlade s Metodickou príručkou zverejnenou na stránke MZ SR [15] považujeme za vhodnejší postup začlenenie neverejných informácií, pričom obsah FER by mal byť totožný vo verejnej a neverejnej verzii.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme scenár, ktorý DR vo FER a FEM uvádza ako [REDACTED]. V základnom scenári DR GAPI nie je nákladovo-efektívny voči GABU napriek tomu, že DR navrhuje zľavu popísanú v časti 3.7. Výsledky základného scenára DR znázorňuje Tabuľka 6. Aby bol liek Vueway v základnom scenári DR nákladovo-efektívny voči komparátoru GABU, úhrady za jednotlivé balenia by mohli byť maximálne vo výške uvedenej v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	GAPI	GABU
Náklad na jedno vyšetrenie	■ €	■ €
GAPI vs.		GABU
Inkrementálne náklady		■ €

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

Tabuľka 7: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR

ŠÚKL kód	Veľkosť balenia (Vueway, 0,5 mmol/ml injekčný roztok)	Požadovaná ÚZP*	ÚZP* v ZKL (5 % DPH)	Nákladovo-efektívna ÚZP* (zákl. scenár DR)	Zľava voči požadovanej úhrade	Zľava voči ÚZP* v ZKL (5 % DPH)
5718E	1x3 ml (liek.inj.skl.)	■ €	36,24 €	■ €	■ %	■ %
5719E	1x7,5 ml (liek.inj.skl.)	■ €	75,28 €	■ €	■ %	■ %
5721E	1x10 ml (liek.inj.skl.)	■ €	96,81 €	■ €	■ %	■ %
5723E	1x15 ml (liek.inj.skl.)	■ €	184,46 €	■ €	■ %	■ %
5725E	1x30 ml (liek.inj.skl.)	■ €	268,20 €	■ €	■ %	■ %
5726E	1x50 ml (liek.inj.skl.)	■ €	579,65 €	■ €	■ %	■ %
5727E	1x100 ml (liek.inj.skl.)	■ €	997,76 €	■ €	■ %	■ %

*ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, pri požadovanej výške úhrady ■ – ■ € na balenia dosahuje GAPI pri rovnakých prínosoch ako GABU a GATE inkrementálne náklady vo výške ■ € voči GABU a ■ € voči GATE, a preto pri požadovanej úhrade nie je nákladovo-efektívny. Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	GAPI	GABU	GATE
Náklad na jedno vyšetrenie	■ €	■ €	■ €
GAPI vs.		GABU	GATE
Inkrementálne náklady		■ €	■ €

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

Aby liek Vueway bol nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jednotlivé balenia môže byť maximálne vo výškach uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Maximálne možné výšky úhrad za jednotlivé balenia lieku Vueway nevyhnutné pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

ŠÚKL kód	Veľkosť balenia (Vueway, 0,5 mmol/ml injekčný roztok)	Požadovaná ÚZP*	ÚZP* v ZKL (5 % DPH)	Nákladovo-efektívna ÚZP* (NIHO nastavenie)	Zľava voči požadovanej úhrade	Zľava voči ÚZP* v ZKL (5 % DPH)
5718E	1x3 ml (liek.inj.skl.)	■ €	36,24 €	■ €	■ %	■ %
5719E	1x7,5 ml (liek.inj.skl.)	■ €	75,28 €	■ €	■ %	■ %
5721E	1x10 ml (liek.inj.skl.)	■ €	96,81 €	■ €	■ %	■ %
5723E	1x15 ml (liek.inj.skl.)	■ €	184,46 €	■ €	■ %	■ %
5725E	1x30 ml (liek.inj.skl.)	■ €	268,20 €	■ €	■ %	■ %
5726E	1x50 ml (liek.inj.skl.)	■ €	579,65 €	■ €	■ %	■ %
5727E	1x100 ml (liek.inj.skl.)	■ €	997,76 €	■ €	■ %	■ %

*ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne

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

Uvedené nákladovo-efektívne úhrady za jednotlivé balenia zodpovedajú úhradám za 1 mmol lieku Vueway vo výške ■ €/ ■ €/ ■ €/ ■ €/ ■ €/ ■ €/ ■ € v prípade 1 x 3 ml/ 1 x 7,5 ml/ 1 x 10 ml/ 1 x 15 ml/ 1 x 30 ml/ 1 x 50 ml/ 1 x 100 ml liek. inj. skl. balenia.

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepovažujeme za potrebné zvážiť dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.2.2). V hodnotení nákladovej efektívnosti sme neidentifikovali žiadne zdroje neistoty.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme odhad cieľovej populácie na základe dát z rokov 2018 – 2022. Do údajov, z ktorých je odhadovaná veľkosť cieľovej populácie v rokoch nasledujúcich po zaradení lieku do ZKL, sme doplnili dáta z účtu poistenca zverejnené na stránke NCZI pojednávajúce o spotrebe kontrastných látok za rok 2023.

Neakceptujeme predpoklady DR o penetrácii trhu. DR v rámci FER uvádza odhad, že v prvých piatich rokoch od zaradenia do ZKL sa GAPI použije u 10 %/ 20 %/ 30 %/ 40 %/ 50 % vyšetrení MR s kontrastnou látkou. Uvedenú penetráciu trhu však vzťahuje len na liečivo GABU a predpokladá, že ostatné kontrastné látky nebudú nahradené na základe svojho osobitného použitia. Nakoľko by penetrácia trhu nemala byť limitovaná na osobitné liečivo, postup DR nepovažujeme za správny a pri ďalších výpočtoch preto uvažujeme s aplikáciou penetrácie na celú cieľovú populáciu pacientov. Keďže penetráciu trhu vzťahuje na celú cieľovú populáciu pacientov, počítame s nižšou hodnotou, ako uvádza DR. Konkrétne predpokladáme penetráciu 40 %, ktorá bude dosiahnutá v 3. roku od zaradenia lieku Vueway do ZKL. Po zaradení do ZKL pritom počítame s jej postupným náběhom až do dosiahnutia uvedenej hodnoty v 3. roku.

Neakceptujeme použitie kalendárnych rokov pri výpočte nákladov za jednotlivé obdobia. V hodnotení preferujeme použitie plávajúcich rokov. V rámci hodnotenia preto nestanovujeme dátum zaradenia lieku Vueway do ZKL. Pre zjednodušenie pri plávajúcich rokoch uvažujeme s rovnakým počtom pacientov ako pri kalendárnych rokoch.

Neakceptujeme zloženie nahrádzanej liečby. Zloženie nahrádzanej liečby meníme tak, aby zahŕňalo oba komparátory – GABU aj GATE. Zastúpenie jednotlivých liečiv v rámci nahrádzanej liečby bolo vypočítané na základe priemernej spotreby GABU a GATE v rokoch 2018 – 2023 a zodpovedá 81 % GABU a 19 % GATE. Do nahrádzanej liečby nezahŕňame kyselinu gadoterovú. Kyselina gadoterová je podľa SPC indikovaná na použitie u detí a dospievajúcich, ako aj u dospelých pacientov. V subpopulácii do 18 rokov sa jej indikácia môže prekryvať s indikáciou lieku Vueway, u dospelých pacientov sa však používa výhradne pri MR angiografii. Nakoľko však k prekryvu indikácií medzi GAPI a kyselinou gadoterovou dochádza len v subpopulácii pacientov do 18 rokov, nezahŕňame ju do nahrádzanej liečby. Nezahrnutie kyseliny gadoterovej do nahrádzanej liečby spájame s neistotou.

Neakceptujeme modelovanie nákladov za jedno vyšetrenie na základe scenára CMA, ktorý berie do úvahy

Nastavenie meníme tak, aby do BIA vstupovali náklady za jedno vyšetrenie vypočítané v rámci scenára, v ktorom sa náklady za vyšetrenie počítajú

Neakceptujeme. Nastavenie meníme tak, aby bolo v súlade so zmenou v rámci CMA popísanou v časti 5.1.3.

Neakceptujeme jednotkové náklady na GABU a meníme ich podľa ZKL platného k 07/2025. Táto zmena je v súlade s úpravou popísanou v časti 5.1.7.

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

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na plávajúce roky je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Spolu pacienti, ktorým bude pri kontrastnej MR podaný Vueway	15 059	30 943	47 652	48 891	50 129
Náklady na Vueway pri požadovanej úhrade DR* – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na Vueway pri nákladovo-efektívnej úhrade** – hrubý dopad	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahradzanú liečbu	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad lieku Vueway pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad lieku Vueway pri nákladovo-efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €

* DR požadovanú ÚZP popisuje Tabuľka 9 v stĺpci „Požadovaná ÚZP“.

** Nákladovo-efektívnu úhradu podľa NIHO popisuje Tabuľka 9 v stĺpci „Nákladovo-efektívna ÚZP (NIHO nastavenie)“.

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta zo štúdií PROMISE a PICTURE potvrdzujú non-inferioritu GAPI voči komparátoru GABU pri porovnateľnom bezpečnostnom profile. Na základe verejne dostupných dát možno považovať účinnosť a bezpečnosť komparátora GATE za podobnú ako GABU. V súlade s uvedenou argumentáciou považujeme GAPI za non-inferiórny voči GABU aj GATE z hľadiska klinickej účinnosti a bezpečnosti.

Profesionálne hodnoty (F0007)

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

Rovnosť (F0012, G0007)

Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Intravenózna injekcia GAPI je pripravovaná zdravotníckym pracovníkom. Odporúčaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia, po ktorej nasleduje prepláchnutie injekčným roztokom chloridu sodného. V porovnaní s komparátormi GABU a GATE sa nejedná o dodatočnú záťaž pre zdravotnícky personál alebo pre pacienta, nakoľko sú podávané podobným spôsobom [2, 9, 10].

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR nenavrhuje preskripčné obmedzenie. Preskripčné obmedzenie nemajú ani kategorizované komparátory GABU a GATE [5]. Návrh DR je tak v súlade s doterajšou kategorizáciou kontrastných látok na báze gadolína.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o problémoch v prístupe skupín pacientov k zdravotnej starostlivosti.

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie. Vzhľadom na charakter využitia kontrastných látok nepredpokladáme zásadne odlišný vplyv GAPI na prácu a každodenný život v porovnaní s komparátormi.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania GAPI na komunikáciu lekára s pacientom.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

GAPI je indikovaný dospelým a deťom vo veku 2 roky a starším. EMA-CHMP uvádza, že pri opakovanej expozícii liečivám využívaným pre potreby kontrastnej MR môže dochádzať k akumulácii gadolína, čo môže mať zásadný dopad najmä v pediatrickej populácii. Dlhodobý vplyv ukladania gadolína na vyvíjajúce sa štruktúry (mozog, kosti, pečeň a kožu) nie je v súčasnosti známy. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene sa má GAPI použiť iba po starostlivom zhodnotení pomeru rizika k prínosu a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať nekontrastným zobrazovaním MR. U pacientov s akútnou alebo chronickou ťažkou poruchou funkcie obličiek sú hlásenia o NSF spojené s používaním niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium. U starších pacientov ani u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, vyžaduje sa však opatrnosť. Opatrnosť sa vyžaduje aj u pacientov s nízkym prahom pre epileptické záchvaty. Údaje o použití GAPI u gravidných žien sú obmedzené. Gadolínium môže prechádzať placentou. Nie je známe, či je expozícia gadolíniumu spojená s nežiaducimi účinkami na plod. Vúeway sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje použitie GAPI [2].

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Alena Černáčková, PhD.

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: AČ je prvou autorkou hodnotenia; LŠ je druhým autorom hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: Do hodnotenia sa nezapojil žiaden klinický odborník.

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Černáčková A., Šeliga L.: Kontrastná látka gadopiklenol (Vueway) na zobrazovanie magnetickou rezonanciou so zvýšeným kontrastom u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL133; 2025; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Isturisa a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID: 34819 - 34823; 34825; 34826 – typ A1P – Vueway (gadopiklenol). Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny. Verejná verzia dostupná online 07/2025 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34819>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34820>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34821>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34822>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34823>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34825>
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34826>
- [2] Súhrn charakteristických vlastností lieku Vueway (gadopiklenol). Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vueway-epar-product-information_sk.pdf
- [3] EMA; Vueway Authorisation details; dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vueway#authorisation-details>
- [4] Zoznam liekov na ojedinelé ochorenia. Dostupné online 07/2025 z odkazu: [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission](https://ec.europa.eu/health/medicines/medicines_en)
- [5] Zoznam kategorizovaných liekov 01.07.2025 – 31.07.2025. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202507>
- [6] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [7] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [8] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.union.sk/uhrada-registrovani-nekategorizovani-liekov>
- [9] Súhrn charakteristických vlastností lieku Gadotvist (gadobutrol). Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=7134D
- [10] Súhrn charakteristických vlastností lieku ProHance (gadoteridol). Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=54259
- [11] EMA, Gadolinium containing contrast agents – Assessment report. Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-assessment-report_en.pdf
- [12] ESUR Guidelines on Contrast Agents. Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-Guidelines-10_0-Final-Version.pdf
- [13] ACR Manual on Contrast Media. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://edge.sitecorecloud.io/americancoldf5f-acrorgf92a-productioncb02-3650/media/ACR/Files/Clinical/Contrast-Manual/ACR-Manual-on-Contrast-Media.pdf>
- [14] Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2023. Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [15] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [16] Maravilla KR, Smith MP, Vymazal J, Goyal M, Herman M, Baima JJ, Babbal R, Vaneckova M, Žižka J, Colosimo C, Urbańczyk-Zawadzka M, Mechl M, Bag AK, Bastianello S, Bueltmann E, Hirai T, Frattini T, Kirchin MA, Pirovano G. Are there differences between macrocyclic gadolinium contrast agents for brain tumor imaging? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol with gadoteridol (the TRUTH study). AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Jan;36(1):14-23. doi: 10.3174/ajnr.A4154. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25300984; PMCID: PMC7965926. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7965926/>
- [17] Protokol klinickej štúdie porovnávajúcej gadoteridol s gadobutrolom (č. 1). Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00522951?cond=NCT00522951&rank=1>

- [18] Katakami N, Inaba Y, Sugata S, Tsurusaki M, Itoh T, Machida T, Tanaka H, Nakayama T, Morikawa T, Breuer J, Aitoku Y. Magnetic resonance evaluation of brain metastases from systemic malignancies with two doses of gadobutrol 1.0 m compared with gadoteridol: a multicenter, phase ii/iii study in patients with known or suspected brain metastases. *Invest Radiol*. 2011 Jul;46(7):411-8. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182145a6c. PMID: 21467949. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467949/>
- [19] Koenig M, Schulte-Altedorneburg G, Piontek M, Hentsch A, Spangenberg P, Schwenke C, Harders A, Heuser L. Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol versus gadoteridol in patients with primary and secondary brain tumours, evaluated in a blinded read. *Eur Radiol*. 2013 Dec;23(12):3287-95. doi: 10.1007/s00330-013-2946-3. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23824152. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-013-2946-3>
- [20] Kuhn MJ, Patriarche JW, Patriarche D, Kirchin MA, Bona M, Pirovano G. The TRUTH confirmed: validation of an intraindividual comparison of gadobutrol and gadoteridol for imaging of glioblastoma using quantitative enhancement analysis. *Eur Radiol Exp*. 2021 Oct 12;5(1):46. doi: 10.1186/s41747-021-00240-2. PMID: 34635965; PMCID: PMC8505590. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8505590/>
- [21] Kuhl C, Csősz T, Piskorski W, Miszalski T, Lee JM, Otto PM. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopiclenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. *Radiology*. 2023 Jul;308(1):e222612. doi: 10.1148/radiol.222612. PMID: 37462494. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.222612>
- [22] Loevner LA, Kolumban B, Hutóczki G, Dziadziuszko K, Bereczki D, Bago A, Pichiecchio A. Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. *Invest Radiol*. 2023 May 1;58(5):307-313. doi: 10.1097/RLI.0000000000000944. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36729404; PMCID: PMC10090311. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10090311/>
- [23] EMA, Vűeway: EPAR - Public assessment report. Dostupné online 07/2025 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vűeway-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [24] ClinicalTrials; klinická štúdia PROMISE. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986138?term=NCT03986138&rank=1>
- [25] ClinicalTrials; klinická štúdia PICTURE. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03996447?term=NCT03996447&rank=1>
- [26] Jurkiewicz E, Tsvetkova S, Grinberg A, Pasquiers B. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Gadopiclenol in Pediatric Patients Aged 2 to 17 Years. *Invest Radiol*. 2022 Aug 1;57(8):510-516. doi: 10.1097/RLI.0000000000000865. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35318970; PMCID: PMC9390233. Dostupné online 07/2025 z odkazu: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9390233/>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva gadopiklenol v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 09.06.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.07.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
NIHO požadoval doplnenie klinických dôkazov pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GABU u detí a dospelých. Vo FER DR dokazuje klinickú účinnosť a bezpečnosť GAPI voči GABU na základe priameho porovnania predmetných kontrastných látok v štúdiách PROMISE a PICTURE. Inklúzne kritériá týchto štúdií však umožňovali len vstup pacientov vo veku 18 a viac rokov, pričom DR žiada o zaradenie lieku Vueway do ZKL aj pre populáciu pacientov vo veku 2 – 17 rokov. DR bol preto požadovaný, aby doplnil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GABU v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov v dostatočnej metodologickej kvalite.	DR uviedol, že účinnosť GAPI u detí a dospelých bola preukázaná v jednoramennej pediatrickej štúdii, ktorej výsledky popisuje verejná publikácia Jurkiewicz et al. (2022). DR tiež uviedol, že z etických dôvodov neboli u detí vo veku od 2 do 17 rokov vykonávané štúdie s cross-over dizajnom a deti v štúdii tak dostávali iba GAPI, ale nie iné kontrastné látky na báze gadolína. DR ďalej argumentoval, že nakoľko gadolínové kontrastné látky fungujú na fyzikálnom princípe, nepredpokladá pri použití jednotlivých gadolínových kontrastných látok rozdiel v účinnosti, a to ani u detí. Odvoláva sa tiež na hodnotenie EMA, v ktorom bolo uvedené, že výsledky GAPI na dospelé populácie je možné extrapolovať na pediatrickú populáciu, pretože determinanty zvýšenia kontrastu pri detských a dospelých ochoreniach sú rovnaké a farmakokinetika GAPI je u detí a dospelých porovnateľná.	Neakceptujeme argumentáciu DR. Publikáciu Jurkiewicz et al. (2022), popisujúcu výsledky štúdie NCT03749252, nepovažujeme za dostatočnú pre akceptovanie prenositeľnosti údajov o účinnosti a bezpečnosti GAPI z dospelých pacientov na populáciu vo veku 2 – 17 rokov. Dôvodom je, že šlo o jednoramennú štúdiu zahŕňajúcu výhradne pediatrických a adolescentných pacientov. Výsledky štúdie síce na základe modelovania naznačujú podobný farmakokinetický profil GAPI u detí a dospelých, k priamemu porovnaniu účinnosti a bezpečnosti GAPI medzi detskými a dospelými pacientmi však nedošlo. Predložená štúdia navyše nerieši problém chýbajúceho porovnania GAPI s GABU v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov, keďže v predmetnej populácii je otázna nielen účinnosť a bezpečnosť GAPI, ale aj účinnosť a bezpečnosť komparátora GABU. DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1 síce uviedol, že pri všetkých gadolínových kontrastných látkach predpokladá podobnú účinnosť na základe fyzikálneho princípu ich fungovania, avšak svoj predpoklad detailnejšie nerozoberal, ani neuviedol overiteľné zdroje dát, ktoré by umožnili verifikáciu jeho tvrdení.
NIHO požadoval doplnenie klinických dôkazov pre porovnanie účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GATE ako relevantnému	DR uviedol, že na základe publikácie Maravilla et al. (2015) predpokladá porovnateľnú klinickú účinnosť a bezpečnosť GABU a GATE. Na základe argumentácie uvedenej	Pre potreby aktuálneho hodnotenia akceptujeme predpoklad o podobnej účinnosti a bezpečnosti GABU a GATE preukázanej na základe publikácie

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 09.06.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.07.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
komparátoru v populácii detí, dospelých a dospelých pacientov. DR zvolil GABU ako jediný komparátor voči liečivu GAPI v predmetnej indikácii. Svoj výber odôvodnil najmä dominantným postavením GABU medzi paramagnetickými kontrastnými látkami na Slovensku. NIHO na základe indikácií v SPC GAPI, GABU a GATE, ako aj dát NCZI považuje za relevantný komparátor aj GATE. DR bol preto požiadany, aby doplnil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti GAPI voči GATE v populácii detí, dospelých a dospelých pacientov v dostatočnej metodologickej kvalite.	v predchádzajúcom bode sa DR domnieva, že GAPI možno považovať za porovnateľne účinný a bezpečný ako GATE, a to u dospelých, ako aj u detí a dospelých.	Maravilla et al. (2015) v populácii dospelých pacientov. Na základe uvedeného akceptujeme aj non-inferioritu GAPI voči obom relevantným komparátorom v populácii dospelých pacientov. Pre potreby aktuálneho hodnotenia neakceptujeme predpoklad o podobnej účinnosti a bezpečnosti GABU a GATE a ani predpoklad non-inferiority GAPI voči komparátorom v populácii detí a adolescentov. Publikácia Maravilla et al. (2015) porovnáva účinnosť a bezpečnosť GABU a GATE výhradne v populácii dospelých pacientov. Komparatívne dáta o účinnosti a bezpečnosti GABU a GATE v pediatrickej populácii chýbajú a preto v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov nie je možné prijať predpoklad podobného účinku GABU a GATE. V súlade s NIHO argumentáciou v predchádzajúcom bode nie je možné prijať ani predpoklad non-inferiority GAPI voči GATE v populácii pacientov vo veku 2 – 17 rokov.