

Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu *neuromyelitis optica* a jej spektra ochorení (NMOSD)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

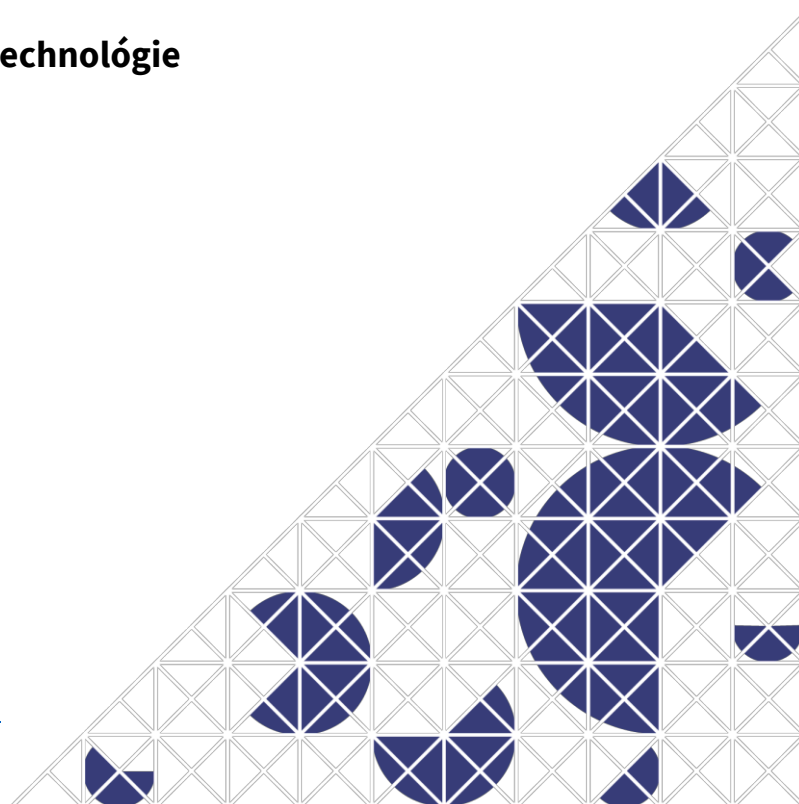
Číslo žiadosti:
28790

ATC skupina:
L04AA25

ŠÚKL kód:
43567

Publikované dňa:
31.10.2023

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
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 43B/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie.....	14
3. Úvod.....	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax.....	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie.....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	29
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	32
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	32
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	32
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	39
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	41
5.5. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	42
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	43
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	43
6.2. Základný scenár predložený DR	43
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	44
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	47
7.1. Etická analýza.....	47
7.2. Organizačné aspekty.....	48
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	48
7.4. Právne aspekty.....	49
8. Zdroje.....	52
9. Apendix	55
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	55
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	58

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Diagnostické kritériá NMOSD pre dospelých pacientov.....	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 4: Rozdelenie populácie v rámci štúdie PREVENT	24
Tabuľka 5: Rozdelenie populácie v rámci štúdie PREVENT - Open-label extension (OLE)	24
Tabuľka 6: Výsledky primárneho a sekundárnych ukazovateľov štúdie PREVENT pre populáciu ITT.....	25
Tabuľka 7: Hodnoty AIC/BIC pre rameno SOC	35
Tabuľka 8: Hodnoty kvality života použité v ekonomickom modeli.....	37
Tabuľka 9: Náklady na manažment relapsu	39
Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR	40
Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	41

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	42
Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	43
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	44
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	44
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	45
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	46

Obrázky

Obrázok 1: Počet pacientov s prvým relapsom počas trvania štúdie (A – v populácii ITT; B – v populácii neliečenej súčasne aj s IST; C – v populácii liečenej súčasne aj s IST) – primárny ukazovateľ.....	26
Obrázok 2: Rozdiel ukazovateľa HRQoL prostredníctvom EQ-5D VAS skóre od začiatku štúdie PREVENT do jej konca	27
Obrázok 3: AE v štúdií PREVENT	28
Obrázok 4: Celkové prežívanie podľa DR.....	34
Obrázok 5: Celkové prežívanie podľa NIHO	34
Obrázok 6: Parametrizácia kriviek pre rameno EKU	36
Obrázok 7: Parametrizácia kriviek pre rameno SOC	36

Použité skratky

ADEM	Akútna diseminovaná encefalomyelitída
AE	Vedľajšie udalosti (z angl. Adverse events)
aHUS	Atypický hemolyticko-uremický syndróm
AChR	Acetylcholínový receptor
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
AQP4	Transmembránový proteín Aqvaporín-4
ARR	Ročná miera relapsu (z angl. Annual relapse rate)
AZA	Azatioprin
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesianske informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
CADTH	Kanadská agentúra liekov a technológií v zdravotníctve (z angl. Canada's drug and health technology agency)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Credibility interval)
CNS	Centrálny nervový systém
CSF	Mozgovo-miechový mok (z angl. Cerebro-spinal fluid)
D	Stav smrti (z angl. Dead)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
DRG	Klasifikačný systém (z angl. Diagnosis-related group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-based Medicine)
EDSS	Kurtzkeho škála postihnutia (z angl. Expanded disability status scale)
EKU	Ekulizumab
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Formulár na hodnotenie kvality života
FDA	Americká agentúra potravín a liekov (z angl. Food and Drug Agency)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
gMG	generalizovaná myasténia gravis
HIV	Vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. Human immunodeficiency virus)

HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio)
IgG	Imunoglobulín G
INE	Inebilizumab
IST	Imunosupresívna terapia
ITT	z angl. intention-to-treat
IVIg	Intravenózne imunoglobulíny
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta
LT	Stav s dlhodobými následkami (z angl. long-term)
LY	Roky života (z angl. life-years)
MET	Metotrexát
MIT	Mitoxantrón
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MM	Mykofenolát mofetyl
MOG-IgG	Myelínový oligodendrocytový glykoproteín
MP	Metylprednizolón
MRI	Magnetická rezonancia
MS Society	Multiple Sclerosis Society (britská patientska organizácia)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCCN	Národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NEU	Neurológ
NICE	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
NLT	Stav bez dlhodobých následkov (z angl. no long-term)
NMO	Optická neuromyelitída (z angl. <i>Neuromyelitis optica</i>)
NMOSD	Optická neuromyelitída a jej spektrum ochorení
OLE	Otvorené pokračovanie štúdie (z angl. Open-label extension)
ON	Optická neuritída
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
P	Prednizón
PLA	Placebo
PNH	Paroxyzomálna nočná hemoglobínúria
PRES	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (z angl. Posterior reverse encephalopathy syndrome)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)
R	Rituximab
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RR	Pomer mier (z angl. Pomer mier)
SAE	Závažné nežiaduce účinky (z angl. Serious adverse events)
SAT	Santralizumab
SM	Skleróza multiplex
SOC	Štandard liečby (z angl. Standard-of-care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

TM	transverzálna myelitída
TOC	Tocilizumab
VAS	Vizuálna analógová škála (z angl. Visual analogue scale)
VEP	Virtuálne evokované potenciály
VZP	Verejné zdravotné poistenie
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 liečiva ekulizumab (liek Soliris) v indikácii liečby dospelých pacientov s relapsovým priebehom spektra ochorenia *neuromyelitis optica* (NMOSD), ktorí majú pozitívne protilátky proti aqaporínu 4 (AQP4), **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR):

- neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá približne ■■■ % zľave oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. a
- nebude špecifikovaný spôsob úhrady vakcíny voči meningokokovej infekcii, ktorá je povinná 2 týždne pred začatím liečby Solirisom, a DR neobjasní, kým bude vakcína hrazená.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. nepovažujeme za potrebné požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %).

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vety:

- „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“
- „Preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU)“.

Odporúčame zvážiť doplnenie **indikačných centier** do indikačného obmedzenia lieku.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- NMOSD, je vzácne autoimunitné ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré postihuje optický nerv a miechu. Charakteristické symptómy NMOSD zahŕňajú rýchlo po sebe nasledujúce akútne relapsy (ataky) optickej neuritídy a transverzálnej myelitídy. Optická neuritída sa prejavuje rôznymi stupňami straty zraku a bolesťou oka, ktorá sa zhoršuje každým pohybom. Transverzálna myelitída sa prejavuje slabosťou a čiastočnou stratou citlivosti v končatinách. Ochorenie má podľa pacientov výrazný dopad na ich normálne fungovanie kvôli obmedzeniu zraku a schopnosti chôdze. Z toho dôvodu progresia ochorenia môže významne ovplyvniť aj každodenný život ich blízkych. Aktuálne hrazená liečba NMOSD na Slovensku, menovite azatioprín (AZA), resp. orálne glukokortikoidy, nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom. Implementácia ekulizumabu by podľa odborníka priniesla pokrok a zlepšenie prognózy pacienta s diagnózou NMOSD.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **EKU** = ekulizumab + **SOC** = štandardná liečba (z angl. standard-of-care) zahrňuje rôzne typy imunosupresívnej terapie (IST) - na Slovensku najčastejšie azatioprín s alebo bez glukokortikoidov
- Komparátormi sú režimy:
 - **SOC**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Podanie ekulizumabu (EKU) a SOC pacientom s NMOSD preukázalo v klinickej štúdii PREVENT oproti placebo (PLA) + SOC štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy.**
 - Ukazovatele mortality neboli predmetom štúdie.
 - Ku relapsu došlo u 3 % pacientov v ramene EKU+SOC a u 43 % pacientov v ramene SOC, pomer rizík (HR) = 0,06 (95 % Interval spoľahlivosti (CI) = 0,02-0,2). Medián času do prvého relapsu v ramene EKU+SOC dosiahnutý nebol, v ramene PLA+SOC bol 24 mesiacov a maximálny čas sledovania bol v oboch ramenách 48 mesiacov.
 - Analýza kvality života poukazuje na prínos EKU + SOC voči PLA + SOC.

- V oboch ramenách bola zaznamenaná porovnateľná miera nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- V nastavení podľa DR kombinácia EKU+SOC nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči SOC pri požadovanej výške úhrady za liek Soliris (■ eur za 300 mg infúzneho koncentráту), čo predstavuje ■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za balenie.

V nastavení modelu podľa DR dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni ■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086 eur / QALY (DR predpokladá, že nemusí splniť podmienky nákladovej efektívnosti). Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná maximálna úhrada ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za balenie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje EKU+SOC ICUR voči SOC vo výške 904-tisíc eur / QALY. Pre splnenie nákladovej efektívnosti je nutné splniť prahovú hodnotu 181-tisíc eur / QALY. EKU bola pridelená orphan dezignácia v predmetnej indikácii od 04/2019. EKU+SOC dosahuje v porovnaní so SOC prínos + ■ QALY. Aby bol EKU nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, nepovažujeme za potrebné požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■ %). Táto neistota vyplýva z najmä z predpokladu DR, že si EKU zachová rovnaký prínos počas celej doby liečby, z absencie vplyvu AE na náklady v modeli a z úhrady očkovania proti meningokokovej infekcii, nakoľko nie je jasne zodpovedané, akým spôsobom bude očkovanie hradené.

Dopad na rozpočet

- Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za EKU bude v tretí rok vo výške ■-mil. eur a čistý dopad EKU vo výške ■-mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie lieku EKU na trhu.

Doplnenie indikačného obmedzenia a iné aspekty hodnotenia:

- NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o poznámku o potrebe schválenia hradenej liečby poisťovňou a tiež o doplnenie preskripčného obmedzenia o lekára so špecializáciou NEU.
- **Odporúčame zvážiť doplnenie indikačných centier** do indikačného obmedzenia lieku. Predpokladáme, že liečbu bude indikovať neurológ venujúci sa liečbe demyelinizačných ochorení na špecializovanom pracovisku. V indikačných obmedzeniach liekov určených na demyelinizačné ochorenia sú uvedené nasledovné centrá:
 - Pracoviská Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.
- DR vypracoval analýzu na základe predpokladu, že liek spĺňa kritériá uvedené v § 7 ods. 5 písm. c) zákona 363/2011 Z.z.. DR predpokladá, že pacienti na Slovensku v predmetnej populácii dnes nemajú liečbu. **Nesúhlasíme s predpokladom DR, že liek Soliris spĺňa tieto kritériá.** Na základe vstupu odborníka máme za to, že pacienti v Slovenskej praxi sú liečení imunoterapiou reprezentovanou AZA s alebo bez glukokortikoidov. O prínose tejto kombinácie existuje dostatočný klinický dôkaz odôvodňujúci jeho použitie v klinickej praxi. Z tejto skutočnosti vyplýva, že komparátorom pre EKU nie je žiadna liečba, ale SOC, reprezentovaná vyššie uvedenou kombináciou.

Poznámka

- Kritéria 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	31.05.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	08.06.2023
Zverejnenie projektového protokolu	30.06.2023
Prerušenie konania č. 1	31.08.2023 - 27.09.2023 (30.08.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 27.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	31.10.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	118 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť ekulizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Spĺňa ekulizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ekulizumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populácia dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD • MKCH-10¹: G36.0 • MeSH²: Neuromyelitis Optica, Devics syndrome, Aquaporin 4 <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populácia dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4 <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s relapsovým priebehom ochorenia NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab (EKU) v monoterapii alebo v kombinácii so štandardom liečby (z angl. standard-of-care; SOC) - zahŕňajúci rôzne typy imunosupresívnej terapie (IST) - na Slovensku najčastejšia azatioprin s alebo bez glukokortikoidov: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azatioprin (AZA) - používa sa samostatne alebo v kombinácii s inou imunosupresívnou liečbou (glukokortikoidy) na prevenciu odmietnutia po transplantácii orgánu a na liečbu rôznych autoimunitných ochorení ○ Orálne glukokortikoidy (predovšetkým metylprednizolón) je najčastejšie používaná forma imuniterapie s imunosupresívnym účinkom na bunkovú aj humorálnu imunitu ○ EKU je monoklonálna protilátka, ktorá sa zameriava na komplementový proteín C5, bráni jeho štiepeniu a tým pádom vytváraniu komplexu terminálneho komplementu, ktorý sa štandardne zúčastňuje autoimunitnej reakcie organizmu. • Liek Soliris sa dávkuje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prvé 4 týždne 900 mg (3 balenia) každý týždeň;

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Piaty týždeň 1200 mg (4 balenia); ○ Nasleduje udržiavacia fáza každé dva týždne 1200 mg (4 balenia). <p>MeSH: ecilizumab</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Štandardná liečba (SOC) - zahŕňajúca rôzne typy IST - na Slovensku najčastejšia kombinácia AZA s alebo bez glukokortikoidov.</p> <p>MeSH: glucocorticoids, methylprednisolone, azathioprine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OS (celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Počet pacientov s relapsom počas trvania štúdie ● ARR (Ročná miera relapsu) ● Zmena v EDSS⁴ na konci štúdie <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HRQoL merané prostredníctvom formulára EQ-5D-3L
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EDSS – Kurtzkeho škála postihnutia (z angl. expanded disability status scale)

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií uverejnených v hodnotení od CADTH⁵ a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CADTH).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií uverejnených v hodnotení od CADTH; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií uverejnených v hodnotení od CADTH; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií uverejnených v hodnotení od CADTH; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

⁵ The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

- 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.
- 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 06.07.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 06.07.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VV) a kontrolované dvoma (MP, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 30.06.2023.

V rámci zapojenia odborníkov bol najprv (30.06.2023) oslovený hlavný klinický odborník MZ pre neurológiu. Neskôr (18.07.2023) bol kontaktovaný krajský klinický odborník pre neurológiu (VÚC Bratislava). V oboch prípadoch sa nám s nimi nepodarilo skontaktovať. Dodatočne boli hromadne oslovení všetci zvyšní krajskí odborníci. Jeden z nich nám poskytol kontakt na špecialistu na demyelinizačné ochorenia z Neurologickej kliniky Univerzity L. Pasteura v Košiciach, ktorý poskytol svoj vstup odborníka do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 16.06.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 5 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Slovenský zväz sklerózy multiplex, Združenie sklerózy multiplex Nádej, Slovenský pacient o.z. a Slovenská aliancia zriedkavých chorôb). Do hodnotenia sa nezapojila ani jedna. Z toho dôvodu sme za účelom získania patientskych vstupov použili vyjadrenie pacientov z organizácie *Multiple Sclerosis Society of Canada* (MS Society) z hodnotenia CADTH v predmetnej indikácii.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Neuromyelitis optica (NMO) alebo tiež Devicova choroba patriaca do tzv. spektra ochorení *neuromyelitis optica* (z angl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) je vzácne autoimunitné ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré postihuje optický nerv a miechu.

NMOSD zahŕňa NMO (typicky charakterizovanú optickými neuritídami a myelitídou), ale aj ďalšie formy, ku ktorým patrí i postihnutie iných častí CNS (napr. mozgový kmeň, diencefalon, hypotalamus). Okrem klasickej klinicky a laboratórne definovanej NMO patria do tohto spektra aj ďalšie ochorenia vyznačujúce sa podobným klinickým obrazom alebo prítomnosťou špecifických protilátok. Kým v minulosti sa zdôrazňovalo predominantné postihnutie optických nervov a miechy, v posledných rokoch sa fenotyp NMOSD rozšíril na základe poznatkov z magnetickej rezonancie (MRI) o ďalšie klinické prejavy, s výskytom lézií v spomínaných oblastiach mozgu, diencefala a mozgového kmeňa.

Keďže ide o demyelinizačné ochorenie (ochorenie spôsobujúce poškodenie myelínového obalu neurónov), v minulosti sa často považovalo za variant roztrúsenej sklerózy (*sclerosis multiplex*, SM), avšak s objavom špecifických protilátok IgG ktoré sa viažu na transmembránový proteín akvaporín-4 (AQP4) sa zistilo, že sa NMOSD vyznačuje výraznými rozdielmi v patogenéze, biomarkeroch, neuropatológii a eventuálne liečbou.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [3, 4, 5, 6, 7, 8]

Medzi rizikové faktory, ktoré môžu vplývať na vznik ochorenia NMOSD patria najmä zápalové, autoimunitné, environmentálne, genetické alebo hematologické faktory. Štúdia od Akaishi et al. z roku 2020 [3] popisuje, ako takmer 25 % pacientov s identifikovanou NMOSD malo sprievodné autoimunitné ochorenie, ako napr. Sjögrenov syndróm a viac ako 15 % pacientov bolo v minulosti diagnostikovaných nejakou malignitou. Medzi potenciálne spúšťacie infekcie môžu patriť tiež *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* alebo Epstein-Barrovej vírus. V rámci najčastejších environmentálnych faktorov sa spomínajú nízky príjem mliečnych výrobkov, morských plodov, ovocia či zeleniny, fajčenie a nedostatok vitamínu D. V štúdiu od Matsushita et al. z roku 2020 [8] zameriavajúcej sa na genetické a hematologické predispozície bolo sledované, že v skupine s NMOSD sa nachádzalo viac pacientov s ochoreniami spojivového tkaniva (ktoré niekedy môžu byť dedičného charakteru), polymorfizmami v alele HLA-DRB1 či géne KCNMA1 a tiež zvýšenou hladinou leukocytov v krvi a mozgovo-miechovom moku (CSF). NMOSD sa výrazne častejšie vyskytuje u žien (približne 90 %) a špeciálne v Ázii.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [9, 10, 1, 11, 12, 13]

Charakteristické symptómy NMOSD zahŕňajú rýchlo po sebe nasledujúce tzv. akútne relapsy (ataky) optickej neuritídy (ON) alebo transverzálnej myelitídy (často spôsobujúca slabosť končatín, stratu zmyslov a dysfunkciu močového mechúra; TM) s typickým recidivujúcim priebehom.

Akútny relaps NMOSD je definovaný objektívnym neurologickým zhoršením odrážajúcim fokálny alebo multifokálny zápal CNS, ktorý sa vyvíja akútne alebo subakútne v neprítomnosti horúčky alebo infekcie, trvá najmenej 24 hodín a vyskytuje sa viac ako 30 dní po predchádzajúcom relapse. Relapsy sa najčastejšie vyskytujú v priebehu dní, s rôznym stupňom zotavenia v priebehu týždňov až mesiacov.

Optická neuritída [1,11]

ON (zápal optickeho nervu) sa môže prejavovať rôznymi stupňami straty zraku a je takmer vždy spojená s bolesťou oka, ktorá sa zhoršuje každým pohybom. Jednotlivé relapsy ON pri ochoreniach NMOSD môžu byť podobné ako izolované syndrómy ON alebo syndrómy súvisiace so SM, avšak strata zraku vo všeobecnosti býva závažnejšia pri NMOSD. Pre NMOSD je tiež charakteristické postihnutie optickej chiazmy. Zatiaľ čo väčšina relapsov ON v NMOSD je unilaterálna (jednostranná), niekedy dochádza aj sekvenčnej alebo simultánnej bilaterálnej (obojs stranej) ON.

Transverzálna myelitída [1,11,12,13]

TM je definovaná ako dysfunkcia miechy, schopná vyvinúť sa v priebehu niekoľkých hodín až dní v neprítomnosti štruktúrálnej lézie miechy. V jej dôsledku môže dochádzať k slabosti končatín, niekedy až k symetrickej paraparéze alebo kvadruparéze, prípadne strate taktilnej citlivosti a k dysfunkcii močového mechúra. Ďalšími sprievodnými symptómami súvisiacimi s TM môžu byť náhle tonické spazmy v trupe, radikulárna bolesť či Lhermittov syndróm (pocit brnenia, mravčenia, citlivosti na dotyk v končatinách). Na rozdiel od TM prítomnej pri NMOSD, TM pri SM má tendenciu byť asymetrickejšia.

Medzi ďalšie symptómy NMOSD patria postihnutia mozgového kmeňa, s čím môžu súvisieť epizódy neovládateľnej nevoľnosti a vracania, čkania, nadmerná denná ospalosť alebo narkolepsia, syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES), neuroendokrinné poruchy a epileptické záchvaty. Zásah do mozgového kmeňa môže viesť až k neurogénemu zlyhaniu dýchania až smrti. Napriek tomu, že veľa príznakov nie je pre ochorenie klinicky špecifických, niektoré sú preň veľmi typické.

NMOSD má recidivujúci priebeh v $\geq 90\%$ prípadov. U niektorých pacientov sa súčasne vyskytuje ON a TM, v iných sú klinické epizódy oddelené premenlivými časovými obdobiami. K relapsu dochádza počas 1. roka po počiatocnej udalosti u 60 % a do troch rokov u 90 % pacientov.

Pacienti organizácie *Multiple Sclerosis Society of Canada* (MS Society) sa v hodnotení od kanadskej HTA agentúry CADTH v predmetnej indikácii vyjadrili, že ochorenie a jeho symptómy majú výrazný dopad na ich život. Niektorí pacienti majú veľký problém s chôdzou všeobecne, sú obmedzovaní v práci a v normálnom každodennom fungovaní kvôli bolestiam očí. Niektorí sa vyjadrili, že ich zrak bol permanentne stratený na jednom alebo oboch očiach. Nie sú schopní vykonávať svoju prácu, v niektorých prípadoch ani ich príbuzní, keďže si vyžadujú intenzívnu domácu starostlivosť. Tiež zažívajú reziduálne symptómy z relapsov, ktoré sa u nich v minulosti vyskytli, ako napr. slabšia citlivosť v končatinách, svalová bolesť a tiež vyššia náchylnosť na bežné ochorenia ako chrípka a prechladnutie [49].

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Pri podozrení na NMOSD sa využívajú prístupy ako MRI mozgu a miechy (s kontrastom alebo bez) - v niektorých prípadoch je potrebný angiogram na vylúčenie cievnych patológií (napr. durálna arteriovenózna fistula), ktoré sa môžu prejavovať, ako akútne myelopatie; test na AQP4-IgG protilátky a protilátky na myelínový oligodendrocytový glykoproteín (MOG-IgG). Odobranie CSF nie je nevyhnutné pre diagnostiku NMOSD, ale používa sa na odlišenie od iných ochorení, napr. SM, pri ktorej sú zvyčajne prítomné aj oligoklonálne pásy. V niektorých prípadoch sa testovanie dopĺňa aj o testy na *lupus erythematosus* alebo Sjögrenov syndróm a protilátkam proti HIV.

V diagnostike NMOSD sú platné diagnostické kritériá z roku 2015 pre dospelých pacientov (Wingerchuk et al., 2015; 14).

Podľa publikácie od Szilasovej (2019) sa v prípade relapsov NMOSD postupuje najčastejšie podaním metylprednizolónu (MP). V prípade prevencie relapsov NMOSD je indikovaná imunosupresívna liečba, najčastejšie azatioprín (AZA) v kombinácii s kortikoidmi.

Podľa odborníka sa pri podozrení na NMO/NMOSD v súčasnosti realizuje vyšetrenie likvoru, MRI mozgu, orbity, miechy C a TH-LS úseku, evokované potenciály – VEP, laboratórny dôkaz protilátok AQP4 a MOG z krvi a tiež vylúčenie iných alternatívnych diagnóz.

Tabuľka 2: Diagnostické kritériá NMOSD pre dospelých pacientov

Diagnostické kritériá pre NMOSD s protilátkami AQP4-IgG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aspoň 1 hlavný klinický prejav (uvedené nižšie) 2. Pozitívny test na AQP4-IgG protilátky s využitím najspoľahlivejšej dostupnej diagnostickej metódy 3. Vylúčenie alternatívnych diagnóz
<u>Hlavné klinické prejavy</u>	<p>Optická neuritída Akútna myelitída Syndróm area postrema (epizódy nevysvetliteľného čkania, nevoľnosti alebo zvracania) Akútny kmeňový syndróm Symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický klinický syndróm s pre NMOSD typickými MRI diencefalickými léziami Symptomatický cerebrálny syndróm s pre NMOSD typickými mozgovými léziami (napr. akútna diseminovaná encefalomyelitída – ADEM; PRES)</p>

Zdroj: [14]

Liečba pacienta (A0025) [11, 15, 16]

Význam liečby akútnych a rekurentných relapsov pri NMOSD je založený na tom, že v patogenéze NMOSD hrá kľúčovú úlohu práve autoimunita človeka a v prípade nepodchytenia ochorenia ihneď po stanovení diagnózy je pacient odsúdený na zlú prognózu a celkovo vysoké riziko úmrtnosti. Z toho dôvodu je nutné rozlišovať či pacient prežíva akútny relaps alebo bol práve diagnostikovaný a liečbu treba zamerať na prevenciu relapsov.

Na liečbu akútnych relapsov sa využíva liečba glukokortikoidmi, predovšetkým metylprednizolónom (1 g denne počas 3-5 dní). U pacientov so závažnými symptómami ako napr. strata videnia a neodpovedajú na liečbu glukokortikoidmi sa odporúča terapeutická plazmaferéza (každý druhý deň, celkovo 7-krát).

Na prevenciu relapsov sa odporúča, ako najskorší spôsob liečby (ihneď po stanovení diagnózy NMOSD), dlhodobá imunoterapia. Pre pacientov s NMOSD, ktorí sú seropozitívni na protilátky proti AQP4, sa odporúča liečba ekulizumabom (EKU), inebilizumabom (INE), satralizumabom (SAT) alebo rituximabom (R) namiesto iných imunosupresívnych látok. Keďže EKU, INE a SAT sú liečivá schválené FDA a všetky sa vyznačujú vysokou cenou, niektorí lekári využívajú okrem R aj iné off-label imunoterapie, ako napr. tocilizumab (TOC). Dôkazy o účinnosti imunoterapie v prevencii NMOSD pochádzajú najmä z observačných štúdií liečiv ako azatioprín (AZA), mykofenolát mofetil (MM), metotrexát (MET) a mitoxantrón (MIT), z ktorých sa v súčasnosti zvykne používať AZA. Optimálny liečebný režim a trvanie liečby však ešte nie sú úplne presne identifikované.

Klinická prax na Slovensku je totožná s medzinárodnými odporúčaniami, avšak spomínané prístupy sú v súčasnosti na Slovensku používané off-label (okrem AZA a EKU). Tieto liečivá sú často súčasne v chronickej liečbe podávané v kombinácii s kortikoidmi ako napr. metylprednizolón.

Podľa odborníka národné štandardné postupy v predmetnej indikácii neexistujú.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001) [17, 18]

Ekulizumab v kombinácii s alebo bez štandardnej liečby (z angl. standard-of-care; SOC)

EKU je monoklonálna protilátka, ktorá sa zameriava na komplementový proteín C5, bráni jeho štiepeniu na C5a a C5b a eventuálne vytváraniu komplexu terminálneho komplementu C5b-C9. Komplement tvorí asi 30 sérových a membránových glykoproteínov a je súčasťou nešpecifickej humorálnej imunitnej odpovede. Zložky komplementu sa kaskádovito aktivujú a tým spúšťajú imunitnú reakciu. Inhibícia tvorby komplexu C5b-C9 má zabráňovať tvorbu imunitne sprostredkovaného zápalu a poškodení CNS pri NMOSD, ale aj komplementom sprostredkovanej intravaskulárnej hemolýze pri paroxyzmálnej nočnej hemoglobunúrii, komplementom sprostredkovanej mikroangiopatii pri atypickom hemolyticko-uremickom syndróme.

Liečivo EKU je podávané intravenózne a štandardne sa dávkuje nasledovne:

- Prvé 4 týždne 900 mg (3 balenia) každý týždeň;
- Piaty týždeň 1200 mg (4 balenia);
- Nasleduje udržiavacia fáza každé dva týždne 1200 mg (4 balenia).

Použitie EKU v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Môže sa vyskytnúť meningokokové ochorenie zapríčinené ktoroukoľvek séro skupinou. Na zníženie rizika infekcie musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním EKU, pokiaľ riziko oneskorenia liečby EKU neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie.

SOC zahŕňa rôzne typy imunosupresívnej terapie (IST) - na Slovensku je ňou najčastejšie azatioprín (AZA) s alebo bez glukokortikoidov:

- AZA je imidazolový derivát 6-merkaptopurínu (6-MP), ktorý sa v tele rozkladá na 6-MP a 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol. Mechanizmus účinku AZA nie je úplne jasný, ale predpokladá sa, že je spojený s inhibíciou syntézy purínov a inhibíciou B a T lymfocytov prostredníctvom proteínu Rac1. Dávkovanie AZA spočíva v podávaní 2,5-3 mg/kg hmotnosti/deň v kombinácii s kortikoidmi počas 3-6 mesiacov, pokiaľ sa nedosiahne maximálny terapeutický účinok.
- Orálne glukokortikoidy (predovšetkým metylprednizolón, MP) sú najčastejšie používanou formou imunoterapie s imunosupresívnym účinkom na bunkovú a humorálnu imunitu. MP je silný protizápalový steroid, ktorý má väčší protizápalový účinok ako prednizolón (P) a menšiu tendenciu indukovať retenciu sodíka a vody ako P. Relatívna účinnosť MP oproti hydrokortizónu je minimálne štyri ku jednej. V prípade relapsov NMOSD sa postupuje najčastejšie podaním MP 1 g denne počas 3-5 dní a následným postupným znižovaním dávky.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [19]

Soliris bol registrovaný v EMA v 04/2007⁶ u pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH); postupne mu bola rozšírená indikácia.

- v 09/2011 u pacientov s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom (aHUS);
- v 06/2017 v indikácii refraktérnej generalizovanej myastenie gravis (gMG) u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR)
- v 07/2019 v indikácii NMOSD u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4

Soliris získal EMA orphan deznáciu v PNH od 10/2003 (stiahnutá v 06/2019), v aHUS od 07/2009, v gMG od 07/2014 a v NMOSD od 04/2019. Všetky uvedené indikácie boli registrované pre intravenóznou formu podania pomocou balení o veľkosti 300 mg.

Aktuálne znenie indikácie v EMA:

- Soliris je indikovaný dospelým a deťom na liečbu:
 - PNH - dôkaz o klinickom prínose je preukázaný u pacientov s hemolýzou, s klinickým symptómom (symptómami) naznačujúcim (naznačujúcimi) vysokú aktivitu ochorenia, bez ohľadu na anamnézu transfúzie
 - aHUS
- Soliris je indikovaný dospelým na liečbu:
 - gMG u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti AChR
 - NMOSD, u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [20]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Ekulizumab je hradený dospelým na liečbu NMOSD u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti AQP4.“

Komentár NIHO

V indikačnom obmedzení, ktoré je predmetom tohto hodnotenia absentuje poznámka o potrebe schválenia hradenej liečby poisťovňou. Z toho dôvodu odporúčame do indikačného obmedzenia zahrnúť vetu:

„Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

V žiadosti tiež absentuje preskripčné obmedzenie, z toho dôvodu odporúčame do indikačného obmedzenia zahrnúť vetu:

„Preskripčné obmedzenie: NEU“

3.2.4. Komparátory (B0001) [2, 21, 22, 23]

SOC

V súčasnosti sa v najväčšej miere využívajú v predmetnej indikácii IST, predovšetkým AZA s alebo bez orálnych glukokortikoidov (podrobnejšie opísané vyššie v časti 3.2.1).

AZA aj MP sú na Slovensku štandardne hradenými liečivami a podľa dostupnej literatúry aj v predmetnej indikácii vo veľkej miere používanými.

⁶ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

AZA je podľa SPC indikovaný ako IST terapia a o jeho účinnosti v indikácii NMOSD, resp. NMO existuje viacero štúdií, ktoré konštatujú jeho prínos v liečbe NMOSD [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Podľa odborníka sa v súčasnej klinickej praxi používa na liečbu predmetného ochorenia P, MP a AZA. V prípade zlej odpovedi na liečbu sa postupuje cestou výnimky MZ a pacienti sa liečia rituximabom.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie [2, 31]

Liečivá, ktoré sú podľa dostupnej literatúry v klinickej praxi v rôznej miere používané, ako napr. mykofenolát mofetyl/tocilizumab/satralizumab/inebilizumab/rituximab nie sú na Slovensku štandardne hrazené alebo nespĺňajú podmienku indikácie predmetného hodnotenia. Z toho dôvodu ich za komparátor nepovažujeme.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za 300 mg i.v. balenie Soliris vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške približne ■■■ % voči maximálnej cene lieku vo verejnej lekární, ktorá predstavuje 3 788,16 eur. Táto cena vychádza z úradne určenej ceny, resp. z európskej referenčnej ceny.

Úhrada v zahraničí:

- Z vyjadrenia NICE z 09/2020 vyplýva, že Soliris nehodnotil v danej indikácii, nakoľko DR neplánuje jeho uvedenie na trh v Anglicku.
- V ČR Soliris nie je v predmetnej indikácii štandardne hrazený.

Na Slovensku aktuálne nie je liek Soliris hrazený z verejného zdravotného poistenia (VZP).

V 06/2018 MZ SR zamietlo žiadosť o zaradenie lieku Soliris do ZKL v indikáciách PNH a aHUS (ID: 13049)

V 07/2018 DR požiadala o úradne určenú cenu lieku Soliris (ID: 14237)

V 01/2023 DR požiadala o zrušenie úradne určenej ceny lieku Soliris (ID: 27807).

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [20]

DR predpokladá prínos EKU na základe výsledkov klinickej štúdie PREVENT (NCT01892345), v ktorej bol EKU porovnávaný s placebom (PLA). DR očakáva zníženie výskytu relapsov u pacientov s NMOSD s pozitívnymi protilátkami voči AQP4. S užívaním EKU bola spojená aj nižšia miera celkových hospitalizácií a hospitalizácií spojených s relapsom, ako v prípade PLA, a taktiež výrazné zlepšenie kvality života (fyzického fungovania).

Odborník sa pre NIHO vyjadril, že za relevantné ukazovatele štúdie považuje zastavenie aktivity a progresie choroby, redukcii počtu a závažnosti relapsov a spomalenie a prevenciu progresie zneschopnenia chorobou (z angl. disability). Klinicky významnou odpoveďou na liečbu by podľa neho bola absencia aktivity choroby – nie len klinicky (relapsov), ale aj rádiologicky. Hodnoteného liečiva má podľa odborníka významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou liečbou na Slovensku.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Podanie EKU + SOC pacientom s NMOSD preukázalo v klinickej štúdii PREVENT oproti PLA + SOC štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy.

- Ukazovatele mortality neboli predmetom štúdie,
- Ku relapsu došlo u 3 % pacientov v ramene EKU + SOC a u 43 % pacientov v ramene PLA + SOC, HR = 0,06 (95 % CI = 0,02-0,2). Medián času do prvého relapsu v ramene EKU + SOC dosiahnutý nebol, v ramene PLA + SOC bol 24 mesiacov a maximálny čas sledovania bol v oboch ramenách 48 mesiacov,
- Analýza kvality života poukazuje na prínos EKU + SOC voči PLA + SOC,
- V oboch ramenách bola zaznamenaná porovnateľná miera AE.

Z následného jednoramenného sledovania v otvorenej, nezaslepenej fáze (z angl. open-label extension; OLE, v ktorej sa hodnotila účinnosť iba monoterapie EKU u 33 pacientov, vyplynulo, že relaps nastal iba u 1 pacienta. Po 192 týždňoch bolo bez relapsu 96 % pacientov (medián sledovania bol 2,9 roka).

Neistota spojená s internou validitou štúdie pramení hlavne v rozdiel medzi hlavným ukazovateľom, ktorým bol počet prvých relapsov vyhodnoteným nezávislou komisiou a ukazovateľom kde bol počet relapsov vyhodnotený ošetrojúcimi lekármi. Pri vyhodnotení ošetrojúcimi lekármi bol rozdiel medzi intervenciou a komparátorom menší, ako pri vyhodnotení nezávislou komisiou (viac v časti 4.4.2 – *Interná validita*).

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidita

Počet pacientov s relapsom počas trvania štúdie bol definovaný ako počet pacientov s nástupom prvých neurologických symptómov alebo zhoršením existujúcich neurologických symptómov (s objektívnou zmenou – klinickým príznakom – pri neurologickom vyšetrení), ktoré pretrvávali po viac ako 24 hodín a potvrdil ich ošetrojúci lekár a centrálna hodnotiaca komisia.

ARR (Ročná miera relapsu) znamená podiel celkového počtu relapsov a celkového počtu pacientorokov⁷ v sledovanom období. Relaps bol potvrdený ošetrojúcim lekárom a celkové výsledky všetkých relapsov posudzovala aj centrálna hodnotiaca komisia.

Zmena v EDSS na konci štúdie bola definovaná ako postihnutie súvisiace s chorobou meraná pomocou EDSS. EDSS je klinická hodnotiaca stupnica (Kurtzkeho stupnica), ktorá sa pohybuje od 0 (normálny neurologický nález) do 10 (smrť) v 0,5 bodových prírastkoch. Zníženie skóre naznačuje zlepšenie.

Kvalita života

HRQoL merané prostredníctvom formulára EQ-5D-3L. EQ-5D je generický, štandardizovaný, samostatne spravovaný nástroj na hodnotenie indexu zdravotného stavu. Skóre EQ-5D-3L VAS (z angl. visual analogue scale) zaznamenáva zdravotný stav pacienta na vertikálnej vizuálnej analógovej stupnici, kde sú koncové body označené ako „Najlepšie zdravie, aké si dokážete predstaviť“ a „Najhoršie zdravie, aké si dokážete predstaviť“. VAS možno použiť ako kvantitatívne meranie zdravotného výsledku kvality života, ktoré odráža vlastný úsudok pacienta. Môže sa pohybovať od 0 do 100. Súhrnné indexové skóre sa pohybuje od < 0 do 1. Vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli randomizované kontrolované klinické štúdie (RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s NMOSD, u ktorých bol podávaný EKU a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie jedine s PLA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia – PREVENT (viď Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01892345	PREVENT	EKU + SOC	PLA + SOC	96:47	07/2018

Zdroj: [32]

Popis klinickej štúdie PREVENT [32, 33]

Štúdia PREVENT bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia s dvoma ramenami - EKU ako intervencia a PLA ako kontrola, v oboch ramenách bola povolená kombinácia s IST, ktorá na Slovensku predstavuje SOC. **Z toho dôvodu nižšie opisujeme ramená ako EKU + SOC vs. PLA + SOC.** Celkový počet pacientov bol 143, rozdelených v pomere 2:1 do ramien EKU:PLA (populácia označená ako *intention-to-treat* – ITT – pacienti s alebo bez súbežnej SOC; Tabuľka 4). EKU bol podávaný podľa dávkovania uvedenom v SPC lieku, t.j. prvé 4 týždne 900 mg (3 balenia) každý týždeň, piaty týždeň 1200 mg (4 balenia) a následne každé dva týždne 1200 mg (4 balenia) ako udržiavacia fáza.

Primárnym ukazovateľom štúdie bol počet pacientov s relapsom počas trvania štúdie. Sekundárnymi ukazovateľmi boli ARR, zmena v EDSS a analýza kvality života (bližšie opísané v časti Hodnotené ukazovatele).

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Alexion – dcérskou spoločnosťou firmy AstraZeneca zameriavajúcou sa na vzácne ochorenia.

⁷ Pacientorok – z angl. patient-year, násobok počtu pacientov s počtom rokov, počas ktorých boli zahrnutí v štúdiu (napr. 15 pacientov bolo v štúdiu 20 rokov – 15 * 20 = 300 pacientorokov).

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Medzi inklúzne kritériá štúdie patrilo vekové obmedzenie pacientov (≥ 18 rokov), diagnostické potvrdenie NMO ochorenia podľa kritérií od Wingerchuk et al. z roku 2006 alebo NMOSD ochorenia podľa kritérií od Wingerchuk et al. z roku 2007 [34; str. 91-92]. Ďalej bola nutná prítomnosť AQP4-IgG protilátok, status EDSS ≤ 7 a anamnéza aspoň 2 relapsov za posledných 12 mesiacov, resp. 3 relapsov za posledných 24 mesiacov (ak aspoň 1 z nich nastal za posledných 12 mesiacov). Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí mohli, ale nemuseli absolvovať v minulosti IST, čomu zodpovedalo aj rozdelenie pacientov pri interpretácii výsledkov (Tabuľka 4). Medzi IST, ktoré sa v predošlej liečbe u pacientov vyskytli, patrili napr. glukokortikoidy, AZA, MM, cyklosporín, MIT, cyklofosamid, prípadne MET/rituximab vo forme monoterapie/kombinácie. Pacienti, ktorí IST dostávali pred zahrnutím do štúdie, v nej mohli aj naďalej pokračovať.

Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí užívali R alebo MIT menej ako 3 mesiace pred začiatkom štúdie a tiež intravenózne imunoglobulíny (IVIg) menej ako 3 týždne pred jej začiatkom.

Pacienti, ktorí spĺňali horeuvedené kritériá boli minimálne 14 dní pred začiatkom štúdie zaočkovaní proti *N. meningitidis*.

Opis populácie zo štúdie

Zastúpenie žien v štúdií bolo 91 % a priemerný vek pacientov 44,3 roka. Ázijskej rasy bolo 36 % z pacientov. V kontexte ochorenia malo 75 % diagnostikovaných NMO a 25 % NMOSD, ktoré tvorili v najväčšej miere tranzverzálna myelitída (13 %) a optická neuritída (7 %). Priemerná ARR za posledných 24 mesiacov bola 1,99 a medián skóre EDSS bol na začiatku štúdie 4.00. Akúkoľvek z povolených foriem IST v minulosti užívalo 76 % pacientov z čoho v najväčšej miere AZA s glukokortikoidmi (35 %).

Čas analýzy dát

Zber dát bol vykonaný po dosiahnutí 23 z 24 vopred definovaných relapsov. Sponzor štúdie po tomto počte usúdil, že je veľmi nejasné odhadnúť, kedy by došlo k poslednej udalosti, preto sa rozhodol štúdiu ukončiť. Čas zberu dát štúdie (z angl. data cut-off; DCO) bol v 07/2018, po ktorom pokračovala OLE s dlhšou dobou sledovania. Dočasné výsledky OLE (z angl. interim DCO 07/2019) [35,38] zahŕňali iba pacientov, ktorí užívali EKU v monoterapii (Tabuľka 5). Z dôvodu obmedzenej šírky populácie sme sa výsledkom OLE venovali iba z pohľadu bezpečnosti (viď časť 4.3).

Tabuľka 4: Rozdelenie populácie v rámci štúdie PREVENT

	IST-	IST+	Spolu (populácia intention-to-treat, ITT)
EKU	21	75	96
PLA	13	34	47
Spolu	34	109	143

Zdroj: [32]

Tabuľka 5: Rozdelenie populácie v rámci štúdie PREVENT - Open-label extension (OLE)

	PREVENT (IST-)	Sledovaní počas OLE
EKU	21	15 (pokračovalo v liečbe s EKU)
		6 (nepokračovalo v liečbe s EKU, prerušilo účasť v PREVENT, ale bolo ďalej sledovaných)
PLA	13	12 (prešlo na liečbu s EKU)
Spolu	34	33*

*OLE sa zúčastnilo 33 z 34 pacientov, ktorí užívali EKU v monoterapii

Zdroj: [38]

4.2.3. Výsledky EKU + SOC v porovnaní s PLA + SOC

Mortalita (D0001) [32]

Súčasťou štúdie nebol ukazovateľ mortality – celkové prežívanie - vopred definovaný a z toho dôvodu ani sledovaný.

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [32, 36]

V populácii ITT bol v prípade intervencie EKU + SOC v ukazovateli počtu pacientov s relapsom zaznamenaný relaps u 3 pacientov (3 %) a v prípade PLA + SOC u 20 pacientov (43 %) s pomerom rizík (HR) 0,06 (95 % interval spoľahlivosti – CI = 0,02-0,2). Medián času do prvého relapsu nebol v skupine s EKU + SOC dosiahnutý, v skupine s PLA + SOC bol 24 mesiacov. V podskupine IST+ boli zaznamenané 3 udalosti v ramene EKU (4 % z populácie EKU IST+) a 13 udalostí v ramene PLA (38 % z populácie PLA IST+). V podskupine IST- v ramene s EKU neboli zaznamenané udalosti u žiadneho pacienta (0 %) a v ramene PLA to bolo u 7 pacientov (54 %) [36]. Podrobnejšie vizuálne znázornenie výsledkov (aj podskupín IST+ a IST-) je uvedené nižšie (Obrázok 1).

Dosiahnutý ARR bol v populácii ITT v ramene s EKU + SOC 0,02 a v ramene s PLA + SOC 0,35 s pomerom mier (z angl. rate ratio, RR) 0,04 (95 % CI = 0,01-0,15).

Rozdiel v zmene skóre EDSS predstavoval v populácii ITT -0,29 (95 % CI -0,59-0,01) v prospech ramena s EKU + SOC, ktorý bol v rámci štúdie vyhodnotený ako štatisticky nesignifikantný.

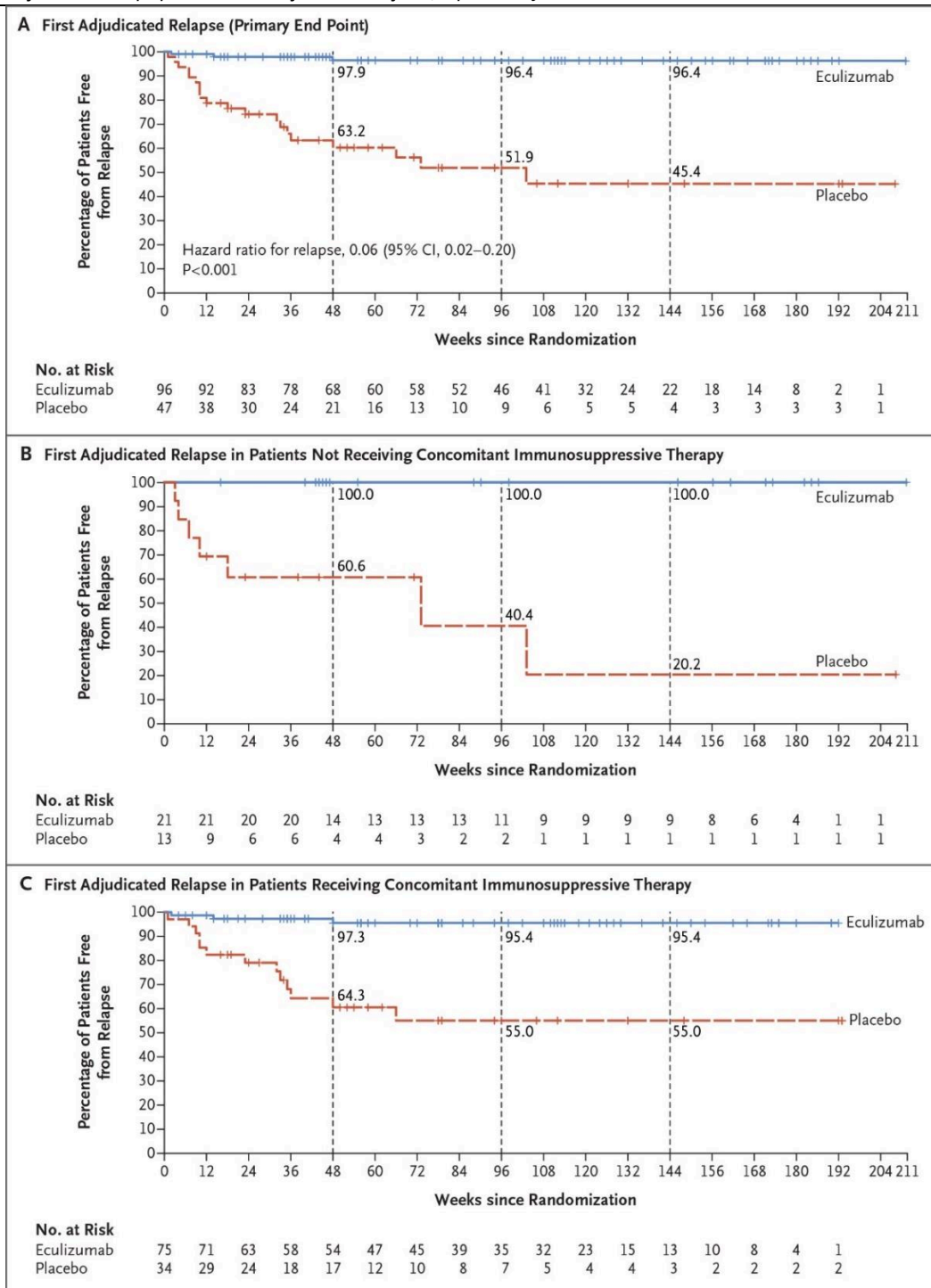
V tabuľke nižšie sú uvedené sumárne výsledky primárnych aj sekundárnych ukazovateľov morbidity pre populáciu ITT (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky primárneho a sekundárnych ukazovateľov štúdie PREVENT pre populáciu ITT

	EKU N=96	PLA N=47	HR/RR/Rozdiel (95 % CI)
Počet pacientov s prvým relapsom	3 (3 %)	20 (43 %)	0,06 (0,02-0,2)
ARR	0,02 (0,01-0,05)	0,35 (0,2-0,62)	0,04 (0,01-0,15)
Zmena skóre EDSS	-0,18 ±0,81	+0,12±0,95	-0,29 (-0,59-0,01)

Zdroj: [32]

Obrázok 1: Počet pacientov s prvým relapsom počas trvania štúdie (A – v populácii ITT; B – v populácii neliečenej súčasne aj s IST; C – v populácii liečenej súčasne aj s IST) – primárny ukazovateľ



Zdroj: [32]

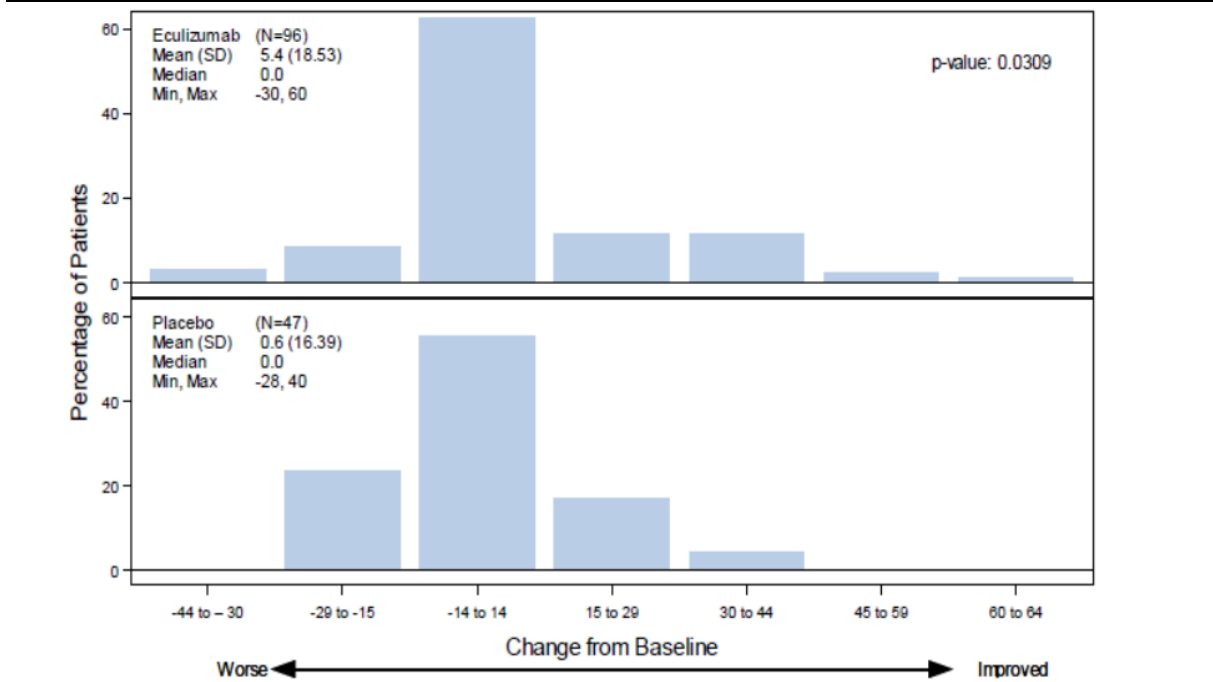
Kvalita života (D0012, D0013) [37]

Kvalita života bola meraná pomocou dotazníka EQ-5D dvoma spôsobmi. EQ-5D-3L VAS a tiež EQ-5D-3L Index skóre.

Graf distribúcie zmeny kvality života základného stavu (na začiatku štúdie) oproti stavu a konci štúdie v EQ-5D skóre VAS ukazuje, že 62,5 % pacientov liečených ECU + SOC a 55,3 % pacientov liečených PLA + SOC, že pocítili zmeny v rozsahu od ≥ -14 do ≤ 14 , 26,0 % pacientov liečených ECU + SOC a 21,3 % pacientov liečených PLA + SOC malo > 14 -

bodové zlepšenie skóre EQ-5D VAS a 11,5 % pacientov liečených EKU + SOC a 23,4 % pacientov liečených PLA + SOC malo > 14 bodov zhoršenie skóre EQ-5D VAS (Obrázok 2). Rozdiel priemerov index skóre EQ-5D-3L bol 0,09 bodu.

Obrázok 2: Rozdiel ukazovateľa HRQoL prostredníctvom EQ-5D VAS skóre od začiatku štúdie PREVENT do jej konca



Zdroj: [37]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE).
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť EKU + SOC v porovnaní s PLA + SOC bola hodnotená na základe klinickej štúdie PREVENT, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Keďže pacienti boli v štúdií rozdelení v pomere 2:1 v prospech EKU + SOC, pacienti v tomto ramene boli na liečbe dlhší čas ako pacienti v PLA + SOC. AE boli hodnotené v kontexte 173 pacientorokov (rameno EKU + SOC) a 53 pacientorokov (rameno PLA + SOC), pre populáciu ITT. Po hlavnej časti štúdie PREVENT nasledovala OLE s dlhším časom sledovania (opäť pre populáciu IST-, t.j. monoterapia EKU), ktorej súčasťou bola aj analýza bezpečnosti.

4.3.3. Výsledky EKU + SOC v porovnaní s PLA + SOC

Z dôvodu rozdielnej dĺžky hlavnej časti štúdie PREVENT a OLE sú výsledky bezpečnosti reportované nižšie udávané v podiele na 100 pacientorokov.

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Miera nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE) bola 745 AE v skupine EKU + SOC a 1127 AE v skupine PLA + SOC. AE \geq 3. stupňa boli hlásené v 16 prípadoch v skupine s EKU + SOC a v 28 prípadoch v skupine s PLA + SOC. Závažné nežiaduce udalosti (SAE) boli nahlásené v 27 prípadoch (EKU + SOC) a 55 prípadoch (PLA + SOC). Medzi najviac frekvencované AE (\geq 15 % prípadov v aspoň jednom ramene) patrili infekcia horných dýchacích ciest (31 v ramene EKU + SOC, 19 v ramene PLA + SOC), bolesť hlavy (55 v ramene EKU + SOC, 38 v ramene PLA + SOC), nazofaryngitída (29 v ramene EKU + SOC, 28 v ramene PLA + SOC) a nevoľnosť (17 v ramene EKU + SOC, 36 v ramene PLA + SOC). V ramene PLA + SOC nastalo 6 udalostí, ktoré viedli k ukončeniu účasti na štúdiu (Obrázok 3).

OLE [38]

AE \geq 3. stupňa boli hlásené v 14 prípadoch v ramene EKU (počas PREVENT+OLE) v porovnaní s 23 prípadmi v ramene PLA (počas PREVENT). V ramene PLA bolo reportovaných 6 prípadov AE, ktoré viedli k odstúpeniu zo štúdie. SAE sa vyskytli v 21 prípadoch, z ktorých súviselo s liečbou 6 udalostí, v ramene EKU (počas PREVENT+OLE) v porovnaní so 116 prípadmi, z ktorých súviselo s liečbou 23 udalostí, v ramene PLA (počas PREVENT). Závažné infekcie boli zaznamenané v 2 prípadoch v ramene EKU (počas PREVENT+OLE) v porovnaní s 8 prípadmi v ramene PLA (počas PREVENT). Meningokokálna infekcia a ani úmrtia neboli zaznamenané vôbec.

Obrázok 3: AE v štúdiu PREVENT

Adverse Event	Eculizumab (N = 96)			Placebo (N = 47)		
	no. of events	events/100 patient-yr	no. of patients (%)	no. of events	events/100 patient-yr	no. of patients (%)
Any adverse event	1288	745	88 (92)	599	1127	43 (91)
Any adverse event related to trial agent, as determined by investigator†	366	212	49 (51)	87	164	27 (57)
Any adverse event according to severity						
Severe‡	27	16	15 (16)	15	28	7 (15)
Moderate	186	108	59 (61)	143	269	25 (53)
Mild	1072	620	86 (90)	441	830	41 (87)
Unknown severity	3	2	3 (3)	0	0	0
Any serious adverse event§						
Death¶	1	1	1 (1)	0	0	0
Related to trial agent, as determined by investigator	13	8	9 (9)	13	24	9 (19)
Adverse event leading to discontinuation of agent	0	0	0	3	6	2 (4)
Adverse event reported in \geq 15% of patients in either group**						
Upper respiratory tract infection	54	31	28 (29)	10	19	6 (13)
Headache	95	55	22 (23)	20	38	11 (23)
Nasopharyngitis	50	29	20 (21)	15	28	9 (19)
Nausea	30	17	16 (17)	19	36	12 (26)
Diarrhea	23	13	15 (16)	19	36	7 (15)
Urinary tract infection	45	26	13 (14)	13	24	10 (21)
Limb pain	13	8	11 (11)	11	21	10 (21)
Vomiting	10	6	10 (10)	10	19	8 (17)

Zdroj: [32]

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

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Podanie EKU + SOC pacientom s NMOSD preukázalo v klinickej štúdií PREVENT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. Sledovanie ukazovateľa OS do štúdie zaradená nebolo.

V primárnom ukazovateli počtu pacientov s prvým relapsom, resp. významným zhoršením stavu a nástupu symptómov, došlo v populácii ITT k udalosti v 3 % prípadov (EKU + SOC) a v 43 % prípadov (PLA + SOC), čo znamenalo HR=0,06 (95 % CI = 0,02-0,2). Medián času do prvého relapsu v ramene EKU + SOC dosiahnutý nebol, v ramene PLA + SOC bol 24 mesiacov. Rozdiel účinnosti medzi podskupinami v závislosti od kombinácie s IST bol minimálny, v oboch prípadoch prevažovala účinnosť v ramene s EKU. V prípade podskupiny IST+ nastala udalosť vo vyššej miere v ramene PLA (38 %) ako v prípade ramena EKU (4 %) a v podskupine IST- rovnako, v ramene PLA (54 %) v porovnaní s ramenom EKU (0 %) (Obrázok 1). Z následného jednoramenného sledovania v OLE, v ktorej sa hodnotila účinnosť iba monoterapie EKU u 33 pacientov, vyplynulo, že relaps nastal iba u 1 pacienta. Po 192 týždňoch bolo bez relapsu 96 % pacientov (medián sledovania bol 2,9 roka).

Ukazovateľ ARR v populácii ITT rovnako dokázal štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami v prospech EKU + SOC (RR = 0,04, 95 % CI = 0,01-0,15). Rozdiel v zmene skóre EDSS sa v populácii ITT preukázal ako štatisticky nesignifikantný, avšak numericky v prospech ramena EKU + SOC (-0,29; 95 % CI -0,59-0,01). AAR pre populáciu v OLE predstavovalo 0,012 (95 % CI, 0,002-0,082) v porovnaní s 0,625 (95 % CI, 0,313-1,25) v ramene PLA + SOC počas PREVENT.

V ukazovateli bezpečnosti boli v štúdií PREVENT hlásené AE v porovnateľnej miere u oboch ramien, čo sa potvrdilo aj pri dlhodobom sledovaní pacientov s EKU v monoterapii počas OLE. V štúdií PREVENT bolo u AE ≥ 3 . stupňa to bolo hlásených 16 prípadov (EKU + SOC) a 28 prípadov PLA + SOC na 100 pacientorokov a počas OLE bolo zaznamenaných 14 prípadov v ramene EKU (sledovanie počas PREVENT+OLE) v porovnaní s 23 prípadmi v ramene PLA (sledovaných počas PREVENT) na 100 pacientorokov. Počas PREVENT sa SAE sa vyskytli v 27 prípadoch v ramene EKU + SOC a 55 prípadoch v ramene PLA + SOC na 100 pacientorokov a v OLE bolo hlásených 21 prípadov v ramene EKU (sledovaných počas PREVENT+OLE) v porovnaní so 116 prípadmi v ramene PLA (sledovaných počas PREVENT) na 100 pacientorokov. Medzi najčastejšie AE počas štúdie PREVENT patrila infekcia horných dýchacích ciest, bolesť hlavy a nevoľnosť (Obrázok 3).

Na základe hodnotenia pomocou dotazníka EQ-5D VAS pacientmi preukázala analýza kvality života väčší prínos intervencie EKU + SOC ako použitie PLA + SOC. V prípade EKU + SOC bol pozorovaný pozitívny rozdiel vo väčšej miere ako v prípade PLA + SOC (bodové rozmedzie 15-29 a 30-44; Obrázok 2).

Zhoršenie EDSS počas OLE bolo zaznamenané u 1 pacienta (4,8 %), ktorý v PREVENT užíval EKU a u 5 pacientov (38,5 %), ktorí v PREVENT užívali PLA.

4.4.2. Validita klinických dát [32, 39]

Pri posudzovaní internej a externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie kanadskej HTA agentúry CADTH v rovnakej indikácii ako je požadovaná na Slovensku.

Interná validita

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu PREVENT považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu intervencie EKU + SOC voči liečbe PLA + SOC. Demografické špecifikácie boli rozdelené v rámci ramien relatívne rovnomerne, avšak s výraznou väčším počtom pacientov diagnostikovaných s NMO ako s NMOSD (NMO – 71,9 % EKU, 80,9 % PLA; NMOSD – 28,1 % EKU, 19,1 % PLA). Taktiež malo viac pacientov iniciálne diagnostikovaných ON ako TM a u pacientov užívajúcich súbežnú liečbu s IST boli jednotlivé IST terapie neúmerne medzi dvoma ramenami. Efekt týchto nerovnomerností je neistý a môže spôsobovať miernu neistotu.

Aspektom zvyšujúcim objektivitu a validitu štúdie bolo využitie posudzovania a identifikácie relapsov ošetrojúcim lekárom a následne nezávislou komisiou zloženou z troch špecialistov (dvaja neurológovia a jeden neurooftalmológ). V niektorých prípadoch môže byť posúdenie relapsu ošetrojúcim lekárom negatívne ovplyvnené (napr. potrebou akútnej liečby symptómov). V prípade štúdie PREVENT bolo pravdepodobne aj z toho dôvodu identifikovaných viac relapsov ošetrojúcim lekárom ako nezávislou komisiou. Je však nutné poznamenať, že väčšina relapsov neuznaných nezávislou komisiou bola z dôvodu nedostatočného dôkazu objektívnej zmeny zdravotného stavu pacienta pri neurologickom vyšetrení (86 % z 21 prípadov neakceptovaných ako relapsy). V prípade relapsov vyhodnotených ošetrojúcimi lekármi je medzi ramenami pozorovaný výrazne menší rozdiel [40, str. 13; 34, Table S4]. Napriek spomínanému rozporu, v oboch prípadoch hodnotení relapsov (ošetrojúci lekári/nezávislá komisia) bolo väčšie množstvo relapsov zaznamenaných v ramene s PLA + SOC, avšak zameranie sa na počet relapsov vyhodnotených výlučne nezávislou komisiou spôsobuje miernu neistotu.

Pri detegovaní protilátok AQP4 u pacientov s NMOSD v štúdiu PREVENT dosiahli testy vysokú špecificitu (100 %), ale nižšiu senzitivitu (75 %), čoho dopad na výsledky sa predpokladá byť minimálny, niektorí pacienti mohli byť nezaraďení do štúdie kvôli falošnej negativite.

Limitáciou môže byť, že štúdia bola prerušená po 23 relapsoch z vopred definovaných 24 relapsov (na základe rozhodnutia sponzorov štúdie a predpokladu nejasného času do dosiahnutia posledného relapsu). Štúdia si však zachovala minimálne 80 % silu a preto bolo možné vierohodne interpretovať aj rozdiely podskupín. Výsledky podskupín IST+ a IST- boli však dostupné len zo štúdie Pittlock et al., (2019) [32] a ich interpretácia môže byť neistá z dôvodu absencie detailnejších dát. Rovnako miernu neistotu vytvára aj malá vzorka populácie týchto podskupín.

Podľa hodnotenia CADTH je veľmi pravdepodobné, že ukazovateľ ARR v štúdiu PREVENT bol podhodnotený kvôli dizajnu štúdie, t.j. je nejasné, aký vplyv môže mať liečba na mieru relapsov nasledujúcich po prvom relapse štúdie.

Externá validita

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Nedostatkom je zahrnutie pacientov iba s EDSS ≤ 7 , keďže v klinickej praxi sa nachádzajú aj pacienti v závažnom štádiu ochorenia podľa EDSS. Preto pozorovaný efekt liečby v štúdiu reprezentuje len populáciu pacientov s miernym až mierne závažným priebehom ochorenia a nemôže byť generalizovaný.

Pomer používaných IST v štúdiu a na Slovensku sa tiež môže líšiť, aj keď z dostupných dát sa zdá, že medzi v súčasnosti využívané druhy IST patrí spektrum IST použitých aj v štúdiu.

Limitáciou štúdie môže byť aj inklúzne kritérium anamnézy relapsov pacienta - aspoň 2 relapsy za posledných 12 mesiacov, resp. 3 relapsy za posledných 24 mesiacov (ak aspoň 1 z nich nastal za posledných 12 mesiacov). Takáto podmienka býva súčasťou štúdie z praktických dôvodov, aby bolo pravdepodobnejšie, že sa predmet pozorovania v štúdiu vyskytne, avšak v skutočnosti nemusí odrážať klinickú prax.

Napriek tomu, že využitie dvoch foriem identifikácie relapsov (ošetrojúci lekár/nezávislá komisia odborníkov) môže zvýšiť internú validitu štúdie, v klinickej praxi relaps bude vyhodnocovať pravdepodobne ošetrojúci lekár. Z toho dôvodu nižšia miera identifikovaných relapsov nezávislou komisiou nemusí vierohodne odrážať klinickú prax.

Určenie času do prvého relapsu ako primárny ukazovateľ môže vyjadrovať miernu neistotu, keďže vo väčšine prípadov môže predstavovať determinujúcejší faktor skôr celkový počet relapsov za určitú časovú jednotku. Podľa hodnotenia CADTH a vyjadrenia odborníkov, sú však u pacientov s NMOSD v realite častým javom zdravotné postihnutia spojené s akumuláciou relapsov. Z toho dôvodu môže sledovanie času do prvého relapsu (a jeho oddialenie) predstavovať v predmetnej štúdiu akceptovateľný ukazovateľ.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Bola upravená formulácia intervencie a komparátorov. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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 komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V nastavení podľa DR kombinácia EKU + SOC nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči SOC pri požadovanej výške úhrady za liek Soliris (■ eur za 300 mg infúzneho koncentráту), čo predstavuje ■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za balenie.

V nastavení modelu podľa DR dosahuje kombinácia EKU + SOC ICUR na úrovni ■-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086 eur / QALY (DR predpokladá, že nemusí splniť podmienky nákladovej efektívnosti). Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná maximálna úhrada ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za balenie.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok EKU + SOC voči SOC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje EKU + SOC ICUR voči SOC vo výške 904-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY. EKU + SOC dosahuje klinický prínos voči komparátoru SOC (+ ■ QALY). Aby bol EKU + SOC nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur.

Zároveň je pri uvedenej úhrade je prítomná mierna neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Neistota vyplýva z najmä z predpokladu DR, že si EKU + SOC zachová rovnaký prínos počas celej doby liečby, z absencie vplyvu AE na náklady v modeli a v úhrade očkovania proti meningokokovej infekcii, nakoľko nie je jasne zodpovedané, akým spôsobom bude očkovanie hradené. Na základe miery neistoty však nepovažujeme za potrebné požadovať od DR žiadnu dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

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

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markovov ekonomický model so 4 zdravotnými stavmi pacientov: bez relapsu, s relapsami a bez dlhodobých následkov, s relapsami a s dlhodobými následkami a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 30 dní. Presuny medzi stavmi sú dané na základe Kaplan-Meierových dát (KM dáta) odvodených priamo zo štúdie PREVENT, v ktorej maximálna doba sledovania bola 49 mesiacov v ramene EKU + SOC a 48 mesiacov v ramene PLA + SOC. Do modelu

vstupujú pacienti s NMOSD a bez dlhodobých následkov prostredníctvom stavu „bez relapsu“ (RF). Následne môžu z tohto stavu na základe prechodovej pravdepodobnosti relapsu prejsť do stavu „s relapsom a bez dlhodobých následkov“ (z angl. No long-term, NLT) alebo do stavu „s relapsom a dlhodobými následkami“ (z angl. long-term, LT) alebo do stavu smrti (z angl. dead, D). Pacienti zo stavu NLT môžu prejsť do stavu LT a D, ale nie do stavu RF. Pacienti zo stavu LT môžu prejsť len do stavu D. Model predpokladá, že pacienti na liečbe s EKU + SOC zotrúvajú až do smrti. **Rameno intervencie je porovnávané s komparátorom SOC. Napriek tomu, že DR ako komparátor SOC označuje „žiadnu liečbu“, prechodové pravdepodobnosti pre toto rameno preberá zo štúdie PREVENT, kde pacienti užívali PLA + IST. IST predstavuje na Slovensku SOC, preto obe ramená v modeli rozumieme ako EKU + SOC vs. SOC.**

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. V hodnotení CADTH evidujeme predložený rovnaký typ modelu s rovnakým rozdelením stavov ako na Slovensku. Akceptujeme aj výber komparátora v modeli, t.j. SOC. Evidujeme, že v štúdiu PREVENT bolo súbežne s intervenciou EKU a aj komparátorom PLA povolené podstupovať SOC (vo forme IST), a preto jej výsledky reprezentujú vplyv oboch terapií. Zároveň evidujeme, že sa v slovenskej praxi v súčasnosti štandardne používa a tiež je kategorizovaná v predmetnej indikácii IST. Predpokladáme, že po príchode EKU na trh by liečba predmetnej indikácie vyzerala podobne ako v štúdiu PREVENT, a síce EKU + SOC. Z toho dôvodu máme za to, že v modeli nie je nutné vykonať porovnanie EKU s monoterapiou SOC. Na druhej strane, považujeme za vhodné v modeli overiť vplyv terapie SOC ako súbežnej liečby v oboch ramenách, z dôvodu lepšieho prežívania v ramene EKU, na náklady, resp. ICUR. Tomuto scenáru sa viac venujeme v časti 5.2.6.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

DR predpokladá vo FER priemerný počiatkový vek 44,5 roka a podiel žien a mužov 90,5 % k 9,5 % na základe štúdie PREVENT. V modeli do výpočtov vek pacienta ani podiel pohlaví nevstupujú a nie je ich možné upraviť. Zvolený časový horizont bol v základnom scenári 20 rokov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme preto upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Počiatkový vek v modeli nie je vo výpočtoch nijako aplikovaný a keďže je časový horizont nastavený iba na 20 rokov (a nie je v základnom scenári aplikovaná ani všeobecná mortalita populácie, ku ktorej sa vyjadrujeme nižšie v časti 5.2.4), nepovažujeme to za nevyhnutné. Máme však za to, že z charakteru predmetnej indikácie vyplýva, že 20 ročný horizont predstavuje príliš krátku dobu na to, aby sa efekt ochorenia dostatočne prejavil a model odrážal realitu. Podobne sa vyjadril vo svojom hodnotení aj CADTH a z toho dôvodu za vhodnejší považujeme predpoklad doživotného časového horizontu (+ 55,7 roka, do celkových 100 rokov života pacienta). Na to, aby bolo možné nastaviť doživotný časový horizont, bolo potrebné vziať do úvahy predpoklad počiatkového veku, ktorý akceptujeme ako 44,3 roka zo štúdie PREVENT. Zmena časového horizontu na doživotný mal za následok zníženie ICUR v porovnaní s SOC o približne 102-tisíc eur / QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky štúdie PREVENT z posledného známeho DCO, ktorého súčasťou bola populácia pacientov aj so súbežnou terapiou so SOC (DCO 07/2018), a z nich odvodzuje aj prínos EKU v porovnaní so SOC. Do ekonomického modelu AE nevstupujú, čo DR vysvetľuje nedostatkom údajov pri tomto ochorení.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, avšak predpoklad absencie AE a nákladov za ne je spojený s neistotou. Z hodnotenia CADTH je známe, že ich prípade boli v modeli zahrnuté AE s frekvenciou >15 %. Kvôli odhadovanému malému dopadu na ICUR však model bez AE akceptujeme, avšak s nízkou mierou neistoty.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Ukazovateľ celkového prežívania nebol súčasťou štúdie PREVENT, a preto ho ani ekonomický model priamo nezahŕňa. V oboch stavoch s relapsami, bez ohľadu na ich vážnosť alebo počet, je uplatnená ročná miera úmrtnosti (7 % zo štúdie Mealy et al., 2018 [41]). Pacienti v stave relaps-free neumierajú, len prechádzajú do stavov s relapsom. DR nezohľadňuje v modeli všeobecnú mortalitu populácie. Grafy s OS boli vytvorené odčítaním všetkých mŕtvych pacientov od hodnoty 1 (Obrázok 4 a Obrázok 5). V modeli je teda OS závislé od toho, ako rýchlo pacienti zrelabujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme preto upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

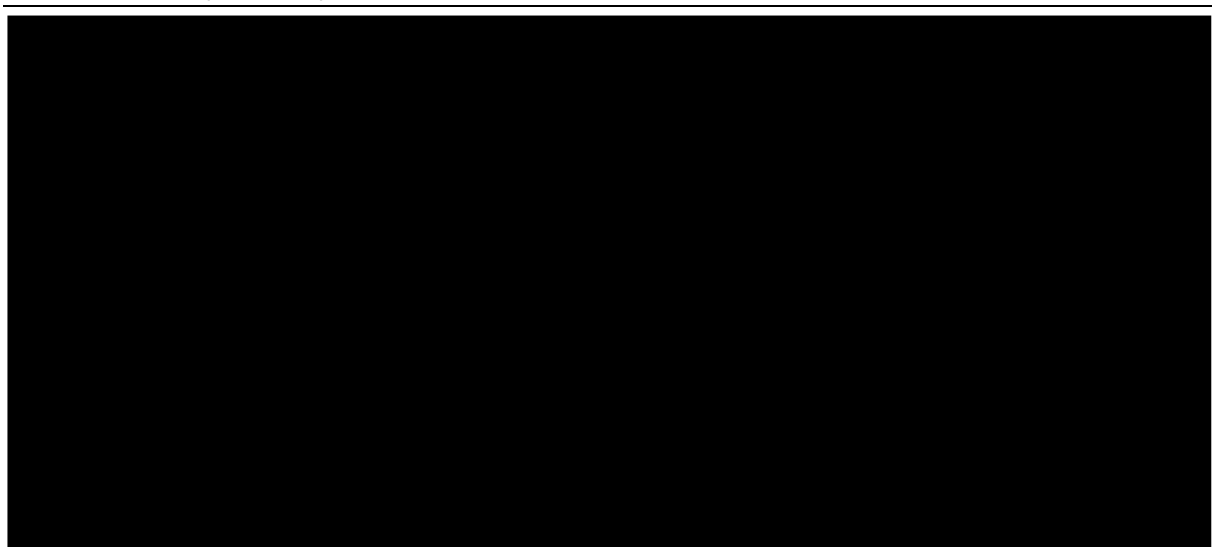
- Ročnú mieru umierania (7 %) aplikovanú v stavoch s relapsami akceptujeme.
- DR v základnom scenári však neaplikuje všeobecnú mortalitu, a preto sme do modelu doplnili dáta úmrtnostných tabuliek z roku 2022. považujeme za veľmi nepravdepodobné, že počas základného scenára DR, ale predovšetkým po úprave horizontu na doživotný, žiadni pacienti v stave relapse-free neumierajú. Aplikovanie všeobecnej mortality má za následok zvýšenie ICUR voči SOC o približne 13-tisíc eur / QALY.

Obrázok 4: Celkové prežívanie podľa DR



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

Obrázok 5: Celkové prežívanie podľa NIHO



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

Pravdepodobnosť relapsu

Prechod pacientov zo stavu RF do stavov LT/NLT je daný prechodovými pravdepodobnosťami prvého relapsu, ktoré vyplývajú z KM dát štúdie PREVENT. Model zohľadňuje aj počet relapsov na základe pravdepodobnosti nasledujúceho relapsu (druhého a viac, maximálne 10 relapsov). Tieto pravdepodobnosti sú v rámci jednotlivých ramien rovnaké pre prvý aj pre nasledujúci relaps. KM dáta zo štúdie sú ďalej extrapolované pomocou exponenciálnej funkcie v prípade prvého aj nasledujúceho relapsu na základe vizuálneho fitu ku KM dátam. Pacienti majú 17,5 % pravdepodobnosť pri vzniku každého relapsu, že sa dostanú do stavu LT, a 82,5 % pravdepodobnosť, že sa dostanú alebo ostanú v stave NLT. Pravdepodobnosť prechodu do stavu D bola možná z každého z predošlých stavov a bola daná ročnou mierou úmrtnosti v predmetnej indikácii 7 %, vyplývajúcu zo štúdie Mealy et al. (2018) [41].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme preto upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Exponenciálnu funkciu na extrapoláciu ukazovateľa prvého relapsu hodnotíme ako nevyhovujúcu, keďže funkcia Weibull poskytuje vhodnejší vizuálny fit ku KM dátam štúdie PREVENT. CADTH vo svojom hodnotení podobne neakceptoval výber DR (exponenciálnu funkciu), avšak kvôli vizuálnemu fitu zvolil gama funkciu. Kvôli nejasnému odhadnutiu najvhodnejšej funkcie vizuálnym porovnaním s KM dátami bol DR oslovený prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1 o doplnenie žiadosti o hodnoty AIC/BIC pre obe ramená v ukazovateli času do prvého relapsu. DR odpovedal v stanovenej lehote, avšak dodal AIC/BIC hodnoty iba k ramenu SOC (Tabuľka 7). Po porovnaní jednotlivých parametrizácií kombináciou vizuálneho fitu a numerických hodnôt AIC/BIC predstavuje funkcia Weibull najvhodnejšiu možnosť. Zmenu funkcie umožňoval predložený ekonomický model iba v prípade pravdepodobnosti do prvého relapsu, v prípade pravdepodobnosti do nasledujúceho relapsu bola prednastavená iba exponenciálna funkcia a nebolo možné vybrať inú. Keďže DR predpokladal v rámci ramien rovnaké pravdepodobnosti pre prvý relaps aj pre nasledujúce relapsy, model sme upravili tak, aby korešpondoval s týmto predpokladom aj po zmene funkcie prvého relapsu na Weibullovu. Zmena funkcie z exponenciálnej na Weibullovu (v prípade prvého aj nasledujúcich relapsov) mala za následok zvýšenie ICUR voči SOC vo výške približne 207-tisíc eur / QALY.
- Predpokladaná hodnota 17,5 % pacientov, ktorým sa vytvoria dlhodobé následky, nebola z FER dodaného DR zrejماً a dostatočne podložená dôkazom. Z toho dôvodu bol DR oslovený prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 2 o objasnenie tohto údaju. DR v odpovedi vysvetlil zdroj údaju a dodal článok [42], z ktorého daná informácia pochádza. Nastavenie DR akceptujeme.
- Pravdepodobnosť maximálneho počtu 10 relapsov neakceptujeme. Evidujeme, že v ramene EKU + SOC sa 10 relapsov dožívajú minimálne množstvá pacientov, máme však za to, že v ramene SOC sa podobne nízky počet pacientov nachádza až po 13-15 relapsoch. Zároveň, vyplývajúc zo štúdie PREVENT, ukazovateľ ARR v ramene s SOC dosiahol hodnotu 0,35, čo by v horizonte 55,7 roka znamenalo teoretických 20 dosiahnutých relapsov. Zo spomínaných dôvodov sme sa v modeli rozhodli aplikovať maximálny počet 20 relapsov. Táto zmena mala za následok zníženie ICUR voči SOC vo výške približne 9-tisíc eur / QALY.

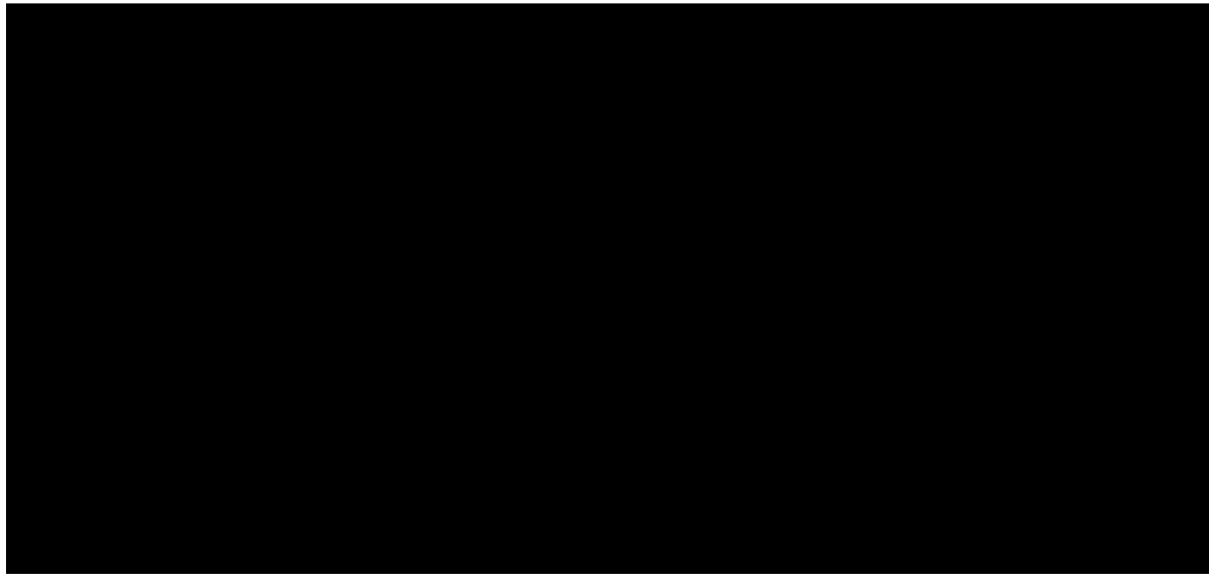
Tabuľka 7: Hodnoty AIC/BIC pre rameno SOC

	AIC	BIC
Exponential		
Gamma		
Weibull		
Log-normal		
Log-logistic		
Gompertz		

*Hodnotu BIC exponenciálnej funkcie považujeme za nereálnu a ani na základe vizuálneho fitu nie je jasné, prečo by mala popisovať KM data lepšie ako ostatné funkcie.

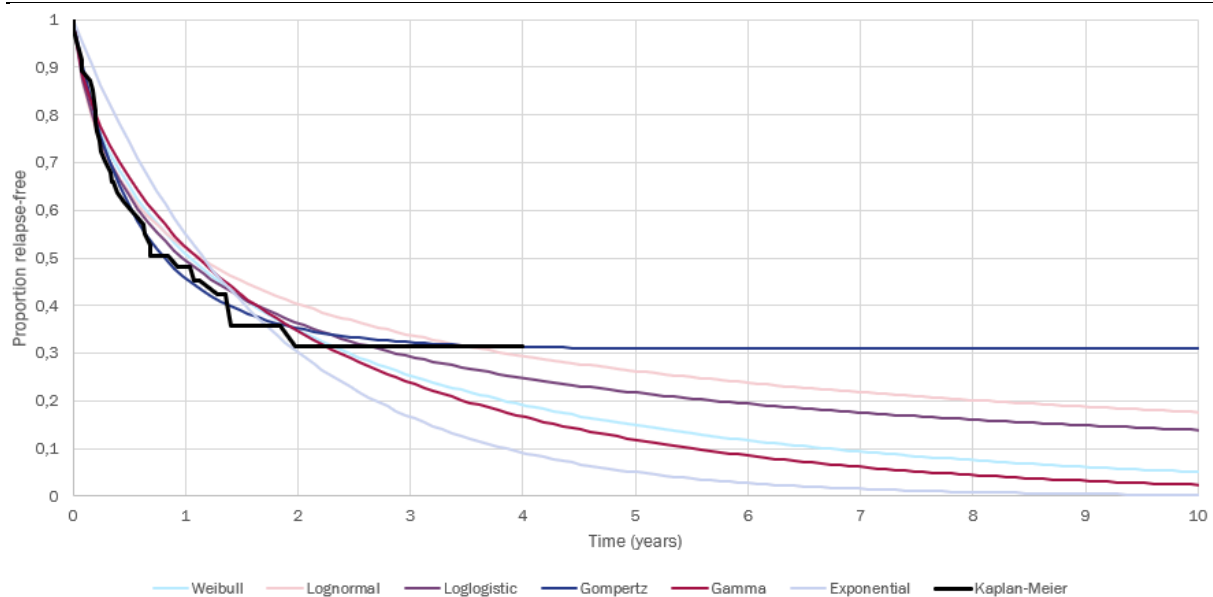
Zdroj: Dáta DR dodané prostredníctvom Výzvy na opravu č.1

Obrázok 6: Parametrizácia kriviek pre rameno EKU



Zdroj: [44]

Obrázok 7: Parametrizácia kriviek pre rameno SOC



Zdroj: [44]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos EKU časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme preto upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Vyplývajúc so štúdie PREVENT, v ktorej nebol sledovaný efekt liečiva na nasledujúce relapsy, považujeme za neisté predpokladať, že liečivo si zachová svoj prínos doživotne. Aby sme boli schopní vierohodnejšie odhadnúť čas, v ktorom by prínos liečiva nadobudol úroveň SOC, oslovili sme s touto otázkou odborníka A, ktorý na komunikáciu neodpovedal. Keďže zo strany NIHO nebolo možné získať žiadne dodatočné informácie upresňujúce vývoj liečby v budúcnosti (po prvom relapse), vychádzali sme z podobnosti charakteru choroby NMOSD so SM. Pri ochorení SM je bežné, že z dôvodu progresie ochorenia má liečba časom klesajúci účinok a pri predpoklade dlhodobej liečby efekt vyprchá úplne. Z tohto dôvodu sme

v modeli nastavili lineárne vyprchávanie prínosu počas obdobia 30 rokov, po ktorých sa účinok EKU + SOC dostane na úroveň SOC. Táto zmena mala za následok zvýšenie ICUR voči SOC vo výške približne 53-tisíc eur / QALY.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil základnú hodnotu kvality života a jej úbytky v závislosti od závažnosti následkov zo štúdie PREVENT. Všetci pacienti mali základnú hodnotu kvality života 0,708 z ktorej sa následne odpočítavali hodnoty úbytkov z dôvodu následkov vyplývajúcich zo štádia ochorenia. U všetkých pacientov, ktorí zažili relaps, bol aplikovaný krátkodobý úbytok kvality života trvajúci 30 dní z dôvodu krátkodobých následkov (-0,02401). Tiež bol u všetkých pacientov, ktorí zažili relaps, aplikovaný úbytok kvality života z dôvodu dlhodobých následkov, a to za každý relaps (úmerne sa zvyšujúci s pribúdajúcim počtom relapsov) (-0,0592). Na záver bol všetkým pacientom s dlhodobými následkami aplikovaný rozdiel kvality života zaznamenaný u pacientov s nižším statusom EDSS (0-5) a vyšším statusom (6+) v hodnote ■■■, ktorý podporuje tiež štúdia SM od Hawton et al. (2016) [43] (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Hodnoty kvality života použité v ekonomickom modeli

Základná hodnota kvality života	0,708
Pokles kvality života trvajúci 30 dní za relaps z dôvodu krátkodobých následkov	-0,02401
Pokles kvality života za každý relaps z dôvodu dlhodobých následkov	-0,0592
Pokles kvality života z dôvodu dlhodobých následkov	■■■

Zdroj: [44]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V hodnotení CADTH boli zo strany DR dodané identické dáta. DR bol v žiadosti o súčinnosť č. 2 požiadaný o objasnenie rozdielu v doložených dátach, keďže vo FER udával hodnotu poklesu kvality života za každý relaps z dôvodu dlhodobých následkov -0,092 a v modeli bola použitá hodnota -0,0592. DR v odpovedi uviedol, že správna hodnota je -0,0592. Jednotlivé hodnoty kvality života a jej úbytky akceptujeme.
- Vo výpočtoch nebol aplikovaný pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Tento faktor považujeme za nevyhnutný, z toho dôvodu sme ho do modelu zapracovali. Pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku bol použitý podľa článku od Ara et al. (2010) [45]. Jeho zapracovanie malo za následok zvýšenie ICUR v porovnaní s SOC približne o 34-tisíc eur / QALY.

5.2.6. Náklady

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

V modelovaní času na liečbe bol aplikovaný predpoklad, že pacienti budú užívať EKU do konca života podľa odporúčaného dávkovania.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v žiadosti pre CADTH dodal model s predpokladom ukončenia liečby s EKU u pacientov hneď po prvom relapse. Takéto nastavenie považovali odborníci za nevhodné, keďže chýbajú jasné kritériá pre ukončenie liečby. V prípade, že by boli určité kritériá navrhované (napr. ukončenie z dôvodu závažného relapsu/2 alebo viac relapsov/závažné AE), takéto prípady by si vyžadovali špeciálne zhodnotenie [40, str. 14]. S vyjadrením CADTH sa stotožňujeme, a preto akceptujeme nastavenie poskytnuté DR.

Jednotkové náklady na lieky

DR nepoužil náklady na lieky (okrem intervencie), keďže okrem intervencie neuvažoval nad súbežnou ani následnou liečbou využitím žiadnych iných liekov. Náklady na vakcináciu proti meningokokom bude podľa vyjadrenia DR riešiť individuálne a z dôvodu, že na SR neexistuje žiadna hradená vakcína, nie je zahrnutá ani v nákladoch modelu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Základné nastavenie modelu si nevyžaduje inkorporovanie žiadnych iných nákladov okrem nákladov na intervenciu, keďže DR neuvažuje nad súbežnou alebo následnou liečbou a ani nad v súčasnej praxi využívaným komparátorom. Keďže v scenári podľa NIHO akceptujeme ako komparátor SOC a v ramene intervencie predpokladáme súbežnú liečbu s IST, máme za to, že by mali byť náklady za IST aplikované v oboch ramenách. Keďže na základe výpočtov modelu sa počet pacientov kvôli rôznemu prežívaniu v oboch ramenách líši, aj predpokladaná výška nákladov za IST v oboch ramenách by mala byť rôzna. Z toho dôvodu sme vypočítali vplyv zahrnutia IST podľa percentuálneho podielu súbežnej liečby AZA, resp. AZA + glukokortikoidy, zo štúdie PREVENT. Do úvahy sme brali len liečbu hrađenú v SR, t.j. AZA (liek Immunoprin) a glukokortikoidy – P (liek Prednison) a MP (liek Medrol) s úhradami podľa Zoznamu kategorizovaných liekov z 08/2023 [31]; súbežnú liečbu zo štúdie, ktorá v SR nie je hrađená, sme úmerne rozdelili medzi hrađenú. Zistili sme, že zahrnutie nákladov za IST by malo zanedbateľný vplyv na ICUR. Z toho dôvodu akceptujeme nastavenie DR.

Náklady na následnú liečbu

DR v modeli neuvažuje o následnej liečbe.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**. Následná liečba sa v modeli nepredpokladá, keďže pacienti zostanú na liečbe s EKU doživotne.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony a manažment relapsu použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva z roku 2021 a DRG zoznamu za rok 2023. Podiel v starostlivosti pacientov prebral z odborného posudku, ktorý nebol NIHO k dispozícii. DR predpokladal, že pacienti, u ktorých došlo k relapsu NMOSD, budú čerpať rovnakú zdravotnú starostlivosť, ako to je v prípade manažmentu myastenickej krízy pri indikácii myasténii gravis. Náklady za manažment relapsu sú súčtom počítačovej akútnej starostlivosti a postakútnej starostlivosti (viď Tabuľka 9). Náklady na očkovanie proti meningokokovej infekcii, ktorá je povinná najmenej 2 týždne pred používaním EKU v modeli nie sú započítané, čo DR odôvodňuje tým, že potrebu bude riešiť individuálne. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme žiadali DR o objasnenie, akým spôsobom bude očkovanie hrađené (preplácanie očkovania DR, poisťovňami, pacientmi). V odpovedi DR daná otázka nebola explicitne zodpovedaná.

Ročné náklady na štandardný manažment pacienta s NMOSD DR extrapoloval z publikovaných ročných nákladov na starostlivosť o pacienta so SM [46], kde v roku 2020 bol vo výške 6 216 € / pacient. Pri použití indexu cien v zdravotníctve [47] v roku 2021 (101,2), 2022 (104,6) a v roku 2023 (109), predstavuje očakávaný náklad 7 172,16 €. Odborníci pre DR uviedli, že pri stave NLT sú takéto náklady dvojnásobné (14 344,32 €).

Tabuľka 9: Náklady na manažment relapsu

Typ starostlivosti	% pacientov	Náklady na udalosť
Počiatočná akútna starostlivosť		
Pobyť v nemocnici	30 %	3 075,12 €
Pobyť v nemocnici na JIS	70 %	4 693,44 €
IVIg alebo akútna plazmaferéza	100 %	7 704,14 €
Celkom		11 912,08 €
Postakútna starostlivosť		
Ambulantná starostlivosť	100 %	8,14 €
Plazmaferéza	50 %	5 996,43 €
IVIg	50 %	8 612,13 €
FRO	46 %	1 424,40 €
Celkom		7 969,64 €

Zdroj: [20]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá v modeli so zahrnutím odpadu zo zvyškov balenia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**. Keďže dávky v jednotlivých časových obdobiach sa skladajú z násobkov počtu balení, predpoklad, že zvyšky balenia nezostanú, hodnotíme za správny.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model vyhovujúcej kvality. Otvorenie súboru a prepočet výsledku pri zmene parametrov trval pár sekúnd. Model občas zamrzol a bolo potrebné ho zatvoriť a opätovne otvoriť. Za zmienku však stoja zistené nezrovnalosti medzi FER a modelom. Na viacerých miestach boli zistené odlišné informácie vo FER ako v modeli, (napr. dĺžka cyklu vo FER – 3 mesiace, v modeli 30 dní; hodnota zníženia kvality života za každý relaps z dôvodu dlhodobých následkov vo FER - -0,092, v modeli - -0,0592; ICUR vo FER – ■ eur / QALY, v modeli – ■ eur / QALY). Takéto nepresnosti museli byť dodatočne overované prostredníctvom žiadostí o súčinnosť (napr. Žiadosť o súčinnosť č. 3). Overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model s plným odomknutím, ktorý DR dodal prostredníctvom odpovede na žiadosť o súčinnosť. Model obsahoval dáta s maximálnou dobou sledovania 49 mesiacov v ramene EKU + SOC a 48 mesiacov v ramene SOC. DR v modeli počíta s úhradou lieku Soliris vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. EKU + SOC je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči SOC s ICUR ■ eur / QALY, keďže DR nepracuje s prahovou hodnotou.

Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■ eur za 300 mg infúzneho koncentrátu, čo predstavuje zľavu ■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur za 300 mg infúzneho koncentrátu.

DR sa v metodike FER pri určení prahovej hodnoty odvoláva na nasledujúce státe Zákona 363/2011 Z.z. § 7 ods. 5.

- predmetom žiadosti je liek určený na ojedinelé ochorenie,
- nie je dostupná iná medicínska intervencia zaradená v zozname kategorizovaných liekov, ktorá má preukázanú a potvrdenú účinnosť a bezpečnosť výsledkami klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch,
- primárny klinický významný cieľ v klinickom skúšaní preukázal, že v hodnotenom parametri, ktorý má vplyv na kvalitu života, došlo pri použití posudzovaného lieku aspoň k 30 % zlepšeniu oproti zlepšeniu pri použití iného lieku zaradeného v zozname kategorizovaných liekov alebo inej medicínskej intervencie uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia, alebo sa pri použití posudzovaného lieku preukáže predĺženie strednej doby celkového prežívania najmenej o 30 % v porovnaní s iným liekom zaradeným v zozname kategorizovaných liekov alebo inou medicínskou intervenciou uhrádzanou na základe verejného zdravotného poistenia, najmenej však o tri mesiace.

DR tvrdí, že EKU je prvou liečbou, ktorá uvádza prínosy pre pacientov s v predmetnej indikácii. NIHO nesúhlasí, nakoľko existujú iné medicínske intervencie, zaradené do zoznamu kategorizovaných liekov, ktoré majú preukázanú a potvrdenú účinnosť a bezpečnosť výsledkami klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch. Medzi ne patrí napríklad AZA. AZA je podľa SPC indikovaný ako IST terapia a o jeho účinnosti v indikácii NMOSD, resp. NMO existuje viacero štúdií, ktoré konštatujú jeho prínos v liečbe NMOSD [24,25,26,27,28,29,30]. Aj podľa odborníka A sa v súčasnej klinickej praxi používa na liečbu predmetného ochorenia MP a AZA, tým pádom v SR predstavujú tieto formy IST SOC.

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR

		EKU + SOC	SOC
LY (nediskontované)			
QALYs			
Náklady	Lieky		
	Administrácia liečiva		
	Náklady spojené s relapsom		
	Náklady spojené s dlhodobými následkami		
	Náklady na pacienta bez postihnutia a s krátkodobými následkami		
	Celkom		
EKU + SOC vs. SOC			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR			
Prahová hodnota - násobok *			10-násobok
Prahová hodnota- v eur *			181 086 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Zmeny vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že EKU + SOC nie je nákladovo efektívny voči komparátoru SOC pri požadovanej úhrade. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Časový horizont populácie je upravený na klinicky vierohodnejší (do konca života; z 20 rokov na 55,7 roka);
- Vo výpočtoch modelu sa aplikuje všeobecná mortalita populácie;

- Zmena parametrizácie z exponenciálnej na Weibullovu funkciu pri predpoklade času do prvého relapsu a času do ďalšieho relapsu;
- Úprava maximálneho počtu relapsov z 10 na 20 relapsov;
- Aplikovanie vyprchania prínosu EKU;
- Aplikovanie zníženia kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara et al. (2021) [45].

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, EKU + SOC dosahuje voči SOC ICUR na úrovni **904 346 eur / QALY** a preto nie je nákladovo-efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s SOC je 181 086 eur / QALY (Tabuľka 11).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška úhrady za jedno balenie Soliris v indikácii NMOSD maximálne ■■■ eur, čo znamená zľavu približne ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur.

Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

		EKU + SOC	SOC
LY (nediskontované)		■■■	■■■
QALYs		■■■	■■■
Náklady	Lieky	■■■	■■■
	Administrácia liečiva	■■■	■■■
	Náklady spojené s relapsom	■■■	■■■
	Náklady spojené s dlhodobými následkami	■■■	■■■
	Náklady na pacienta bez postihnutia a s krátkodobými následkami	■■■	■■■
	Celkom	■■■	■■■
EKU + SOC vs.			SOC
Inkrementálne QALY			■■■
Inkrementálne náklady			■■■
ICUR			904 346 € / QALY
Prahová hodnota - násobok *			10-násobok
Prahová hodnota- v eur *			181 086 €

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Z toho dôvodu nepovažujeme za potrebné neistotu adresovať v dodatočnej zľave z nákladovo efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistota vyplývajúca z absencie vplyvu AE na náklady – vychádzajúc z hodnotenia CADTH neočakávame, že by zakomponovanie AE do modelu malo výrazný vplyv na výsledný ICUR, preto neistotu hodnotíme ako nízku;
- Neistota vyplývajúca z predpokladu, že si EKU zachová rovnaký prínos počas celej doby liečby – absencia vyprchania prínosu môže byť zásadným problémom generujúcim neistotu. Avšak, keďže je charakter ochorenia NMOSD podobný so SM, aplikovanie predpokladu postupného vyprchávania prínosu počas 30 rokov považujeme za dostatočne vierohodné pre adresovanie neistoty, aby bola označená za miernu,
- Neistota spočívajúca z úhrady očkovania proti meningokokovej infekcii, nakoľko nie je jasne zodpovedané, akým spôsobom bude očkovanie hradené.

5.5. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

EKU + SOC pri požadovanej výške úhrady vo výške ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol EKU + SOC ICUR voči SOC vo výške ■■■ eur / QALY. DR v základnom scenári predpokladá, že v predmetnej indikácii neexistuje žiadna liečba, a preto nepracuje s prahovou hodnotou, ktorú je potrebné pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti splniť.

Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ eur za 300 mg infúzneho koncentrátu, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur za 300 mg infúzneho koncentrátu.

V predloženej základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok EKU + SOC voči SOC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje EKU + SOC ICUR voči SOC vo výške 904-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY. EKU + SOC dosahuje klinický prínos voči komparátoru SOC (+ ■■■ QALY). Aby bol EKU + SOC nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur.

Zároveň je pri uvedenej úhrade je prítomná mierna neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Neistota vyplýva z najmä z predpokladu DR, že si EKU zachová rovnaký prínos počas celej doby liečby, z absencie vplyvu AE na náklady v modeli a v úhrade očkovania proti meningokokovej infekcii, nakoľko nie je jasne zodpovedané, akým spôsobom bude očkovanie hradené. Na základe miery neistoty však nepovažujeme za potrebné požadovať od DR žiadnu dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

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 zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za EKU + SOC bude v tretí rok vo výške ■-mil. eur a čistý dopad EKU + SOC vo výške ■-mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie lieku EKU na trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

- DR predpokladal postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch so začiatkom od 03/2024 (Tabuľka 13).
- DR odhaduje zvyšujúcu sa incidenciu a prisudzuje ju poddiagnostikovanému ochoreniu v súčasnosti a nárastu počtu diagnostikovaných pacientov v budúcnosti.
- V modeli DR využíva 1-mesačné cykly.
- Do výpočtov modelu vstupuje z úhrad intervencie iba úhrada za liek Soliris, keďže so súbežnou liečbou a ani komparátorom DR nepočíta. Dôverná výška úhrady za Soliris je v modeli ■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni.
- DR počíta vo výpočtoch s nákladmi za relaps v miere podľa štúdie PREVENT. V 144. týždni štúdie bolo 96,4 % pacientov užívajúcich EKU + SOC bez relapsu, pričom v ramene PLA + SOC sa vyskytol relaps u 54,6 %. Pri nákladoch na relaps rovnakých ako vo farmako-ekonomickom modeli (19 881,72 eur), prepočítaným podielom výskytu relapsu v jednotlivých ramenách a na 1 mesiac, ide o náklady vo výške 327,97 eur v ramene SOC a 21,61 eur v ramene EKU + SOC.
- Náklady za SOC v oboch ramenách DR neberie do úvahy, keďže predpokladá, že SOC je „žiadna liečba“.
- DR podľa štúdie Pittlock et al. (2019) [32] predpokladal, že na konci každého jedného roka ukončí liečbu v ramene EKU + SOC 9,4 % pacientov.
- DR predpokladá, že liečba zvyšných pacientov liekom Soliris bude trvať bez obmedzenia.

Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet nových pacientov pre liek Soliris 300 mg v indikácii NMOSD	9	10	12	14	15
Počet pacientov pre liek Soliris 300 mg v indikácii NMOSD na liečbu ku koncu roka	■	■	■	■	■

*10 mesiacov

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

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	9	10	12	14	15
Počet pacientov na liečbe ku koncu roka	■	■	■	■	■
Náklady na liek Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur) + relapsy	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - SOC + relapsy	32 779 €	72 114 €	104 237 €	157 995 €	215 358 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■

*10 mesiacov

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

Nižšie je uvedený dopad na rozpočet podľa DR rozdelený na mesačné obdobia (Tabuľka 15).

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1-12	13-24	25-36
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov na liečbe ku koncu roka	■	■	■
Náklady na liek Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur) + relapsy	■	■	■
Hrubý dopad - SOC + relapsy	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predložené nastavenie modelu dopadu na rozpočet **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme odhad incidencie DR. Z FER nie je zjavné, ako presne odvodil hodnoty uvedené vyššie (viď Tabuľka 13). V klinickej časti FER sa odvoláva na článok od Szilasiová et al. (2021) [48], avšak pri prepočte dát na základe tohto článku by incidencia predstavovala ročný prírastok 4-5 pacientov. Z toho dôvodu sme kontaktovali odborníka, ktorý sa vyjadril, že ročnú incidenciu pacientov AQP4+ odhaduje na 15-20 pacientov, najmä kvôli v posledných rokoch výraznému zvyšujúcemu sa trendu diagnostikovania predmetného ochorenia. Z týchto pacientov podľa odborníka asi 70 % zažíva akútne relapsy, čo vytvára odhadovanú ročnú incidenciu cca 10-14 pacientov. Do modelu sme z toho dôvodu aplikovali priemernú hodnotu 12 pacientov s pribúdajúcim počtom orientačne sa zhodujúcim so scenárom DR (viď Tabuľka 16).
- Neakceptujeme absenciu prevalencie ochorenia v scenári DR. V spomínanej publikácii od Szilasiová et al. z roku 2021 je prevalencia odhadovaná na 63 prípadov. Odborník v komunikácii uviedol, že spomínaných 63 prípadov patrí do indikácie NMOSD, z toho 68 % tvoria pacienti AQP4+, z ktorých cca 70 % zažíva relapsy. Prevalenciu preto odhadujeme na približne 30 pacientov. Zároveň, kvôli potrebe dochádzania pacientov do špecializovaných centier pre aplikáciu liečiva, predpokladáme, že penetrácia lieku bude menej ako 100 %. Z dôvodu konzistentnosti ju odhadujeme rovnakú ako v prípade NIHO hodnotenia lieku Soliris č. 43A v indikácii liečby pacientov s myasténiou gravis, ktoré práve prebieha, t.j. 60 %.
 - V prípade prevalencie predpokladáme maximálnu penetráciu 60 % rozdelenú konštantne do prvých 24 mesiacov;
 - V prípade incidencie predpokladáme postupný nábeh – 30 % (1. rok), 45 % (2. Rok), 60 % (3-5. rok) a v roku 2024 len s 10 mesiacmi (v súlade s uvedením na trh).
- DR do výpočtov aplikoval priemernú sumu za balenie počas 58 mesiacov (horizont BIA). V NIHO scenári sme vypočítali priemernú sumu za prvý cyklus a potom za každý ďalší cyklus z dôvodu, že cena prvého

cyklu je výrazne vyššia ako priemerná cena každého ďalšieho cyklu počas nasledujúcich 5 rokov, čo považujeme za vierohodnejšie.

- DR podľa štúdie Pittlock et al. (2019) [32] predpokladá aplikovanie ročnej drop-out konštanty 9,4 % pacientov (percento pacientov, ktoré každý rok ukončí liečbu z akéhokoľvek dôvodu) a iba v ramene EKU + SOC. Nie je zrejmé, čo tento údaj reprezentuje, v štúdiu je uvedený len predpoklad drop-outu pacientov 10 % a nie je bližšie vysvetlený a ani konkretizovaný, ktorého ramena sa týka. Za klinicky vierohodnejšie považujeme aplikovať celkové prežívanie pacientov z FEM.
- DR počet pacientov v každom cykle rozdelil nepravidelne. Za presnejší spôsob považujeme nastavenie, kedy počet pacientov, ktorí vstupujú do každého mesiaca, je upravený tak, aby bol v každý mesiac rovnaký (s prihliadnutím na ročnú incidenciu).
- Náklady za SOC neberieme do úvahy, aj napriek tomu, že ako SOC akceptujeme na Slovensku používanú IST. Z dôvodu rovnakého počtu pacientov v oboch ramenách, by náklady za SOC boli bezpredmetné. Preto v ramene komparátora v modeli dopadu na rozpočet berieme do úvahy iba náklady za manažment relapsov, keďže ich percentuálny podiel sa v ramenách líši.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za EKU + SOC v tretí rok vo výške ■-mil. eur a čistý dopad EKU + SOC vo výške ■-mil. eur. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a penetrácie lieku. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 16 a Tabuľka 17).

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov na liečbe ku koncu roka	■	■	■	■	■
Náklady na liek Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Soliris pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur) + relapsy	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) + relapsy	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - SOC + relapsy	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■

*10 mesiacov

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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1-12	13-24	25-36
Počet začínajúcich pacientov			
Počet pacientov na liečbe ku koncu roka			
Náklady na liek Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur)			
Náklady na liek Soliris pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)			
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri požadovanej úhrade (■ eur) + relapsy			
Hrubý dopad - náklady na Soliris pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) + relapsy			
Hrubý dopad - SOC + relapsy			
Čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ eur)			
Čistý dopad pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)			

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
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne 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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104) [17]

Klinické dáta preukazujú významný prínos EKU v oddialení počtu prvého relapsu ale aj opakovania relapsov, čo má eventuálne z dlhodobého hľadiska dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Napriek účinnosti EKU pri prevencii relapsov vyvoláva zvýšené riziko rozvoja meningokokovej meningitídy významné obavy o bezpečnosť pacientov, a vhodná je preto predchádzajúca vakcinácia.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007) [39]

Podľa vyjadrenia odborníkov v hodnotení CADTH, v súčasnosti v Kanade (a podľa súčasných poznatkov NIHO ani na Slovensku) neexistujú formálne postupy použitia terapií v jednotlivých líniiach. Cieľmi liečby NMOSD by mali byť podľa nich najmä prevencia relapsov, liečba relapsov a liečba reziduálnych symptómov, z ktorých za najdôležitejší považujú prvý menovaný. Momentálne využívané spôsoby liečby sú považované za stredne efektívne, nakoľko pacienti stále zažívajú zásadné množstvo relapsov a tiež vyvolávajú výrazné závažné AE [39; str. 8].

Podľa odborníka, ktorý sa vyjadril pre NIHO, neprináša implementácia hodnoteného liečiva výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale pokrok a zlepšenie prognózy pacienta s danou diagnózou.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie EKU ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Predpokladá sa, že pacienti s pohybovými problémami môžu mať problém dochádzať na podanie lieku do zdravotníckeho centra (ak je potrebné), nakoľko je to fyzicky namáhavé, je potrebný sprievod a pre pacienta je cestovanie finančne náročnejšie v porovnaní napr. s tabletovou formou AZA. V prípade podania v domácom prostredí je napriek tomu nutná prítomnosť zdravotného pracovníka. Predmetná indikácia sa vyznačuje omnoho vyššou incidenciou u žien ako u mužov (približne 90 %). Nepredpokladáme však, že by to malo zásadnejší vplyv na rovnosť.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008) [17]

EKU je podávaný v i.v. forme zdravotníckym pracovníkom pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo neurologickými zápalovými poruchami. U pacientov, ktorá infúzie dobre tolerujú sa môže zväziť ich podanie v domácom prostredí. Režim dávkovania EKU je relatívne intenzívny, bližšie popísaný v časti 3.2.1.

Podľa odborníka administruje hodnotené liečivo ambulantný neurológ alebo neurológ na klinickom pracovisku, ak zdravotná poisťovňa nevymedzí podanie na určených pracoviskách.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

V podaní nie je explicitné obmedzenie na neurológa (NEU), ale predpokladáme, že liečbu bude indikovať neurológ venujúci sa liečbe demyelinizačných ochorení na špecializovanom pracovisku.

V indikačných obmedzeniach liekov určených na demyelinizačné ochorenia sú uvedené nasledovné centrá:

Pracoviská Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.

Podľa odborníka by mal mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať každý neurológ za splnenia kritérií poskytovania zdravotnej starostlivosti. Ideálne sú centrá na liečbu demyelinizačných ochorení, kde sa väčšina pacientov s NMOSD už lieči a zamestnanci majú s chorobou a podobnou liečbou skúsenosti.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [49]

Pacienti organizácie MS Society sa pre CADTH neboli schopní vyjadriť k ich skúsenosti s liečbou EKU, nakoľko k nej nemali doposiaľ prístup. Jeden pacient však v čase hodnotenia obdržal schválenie začatia liečby. Od liečby by však očakávali aby pacientom s NMOSD kvôli nižšej zdravotnej záťaži bola vo všeobecnosti zlepšená kvalita života

(bližšie opísané v časti 7.3.3). Keďže bez kategorizácie EKU neexistujú žiadne spôsoby liečby špecificky pre NMOSD a súčasné terapie sa používajú off-label, v EKU vidia sľubný spôsob liečby tohto ochorenia.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201) [49]

Pacienti MS Society sa vyjadrili, že aktuálne nemajú štandardne hrazenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov cielene pre predmetné ochorenie. Predpokladáme, že keďže je v predmetnej indikácii liek Soliris určený pre pacientov s potvrdenou prítomnosťou protilátok voči AQP4, v klinickej praxi môžu byť pre určitú časť populácie pacientov prítomné rozdiely v dostupnosti testovania v závislosti od regiónu.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016) [49]

MS Society uvádza, že opýtaní pacienti s EKU nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Z dôvodu prínosu v oddialenia relapsov však očakávajú pozitívny vplyv, napr. aby im bolo umožnené zostať schopne pracovať, udržať si rodinné a sociálne úlohy a povinnosti dlhší čas, zlepšiť ich kvalitu života, znížiť potrebu starostlivosti (rodinný opatrovateľ alebo platený opatrovateľ) a znížiť finančnú záťaž pre zdravotné a sociálne systémy. Keďže je v predmetnej indikácii výskyt ochorenia omnoho vyšší u ženského pohlavia, predpokladáme, že to môže mať väčší dopad na starostlivosť o deti a z toho vyplývajúce povinnosti.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali špecifické informácie týkajúcej sa komunikácie medzi doktorom a pacientom. Predpokladáme však, že na tejto úrovni bude prebiehať štandardné vysvetlenie prínosov a rizík liečiva zo strany doktora, rovnako aj potenciálnej dĺžky, mílnikov a cieľov liečby.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [17]

EKU sa podáva dospelým pacientom. Avšak neboli uskutočnené špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky EKU u špeciálnych populácií pacientov rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku (geriatrických), alebo podľa prítomnosti poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Populačné farmakokinetické analýzy z údajov zozbieraných v štúdiách s pacientmi s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ukázali, že pohlavie, rasa, vek (geriatrický) alebo prítomnosť poruchy funkcie obličiek alebo pečene neovplyvňujú farmakokinetiku EKU. V prípade tehotenstva alebo plánovaného tehotenstva má lekár po konzultácii s pacientkou rozhodnúť, či má byť EKU užívaný. Prípadné dojčenie má byť tiež lekárom a pacientom zvážené, aj napriek tomu, že sa neočakáva žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže dostupné obmedzené údaje naznačujú, že sa EKU do ľudského materského mlieka nevyučuje.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie.

Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):
Autori:
Interná kontrola a konzultácie:

MUDr. Matej Palenčár
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Mgr. Viktor Varga, PhD.
Ing. Kristína Kráľovičová

Podpora

Klinickí odborníci:



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

Varga V., Palenčár M., Šeliga L., Kráľovičová K.: Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu neuromyelitis optica a jej spektra ochorení (NMOSD). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 43B; 2023; 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 formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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] UpToDate; Glisson C. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Clinical features and diagnosis. Aug 2022. https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd-clinical-features-and-diagnosis?search=neuromyelitis%20optica&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1 Použité dňa 26.6.2023.
- [2] Solen; Szilasiová J. Spektrum ochorení neuromyelitis optica. Neurol. praxi 2019; 20(5): 368–372
- [3] Akaishi T et al. Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders, Journal of Neuroimmunology, Volume 343, 577236
- [4] Levinson JB et al: Epstein - Barr virus Infection in a Patient with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Sjögren's Syndrome: A Case Report and Review of Literature. Clin Case Rep Rev 4 (2021): DOI: 10.15761/CCRR.1000411
- [5] Eskandarieh, S et al. Environmental risk factors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a case–control study. Acta Neurol Belg 118, 277–287 (2018). DOI:10.1007/s13760-018-0900-5
- [6] Abdorreza N et al. Environmental and genetic risk factors in the development of neuromyelitis optica, Expert Review of Ophthalmology (2020), 15:1, 1-9, DOI: 10.1080/17469899.2020.1723416
- [7] Li Y et al. Analysis of Predictive Risk Factors in Aquaporin-4-IgG Positive Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Frontiers in Neurology 12 (2021) DOI: 10.3389/fneur.2021.731835
- [8] Matsushita T et al. Genetic factors for susceptibility to and manifestations of neuromyelitis optica. Ann Clin Transl Neurol, 7: 2082-2093 (2020). <https://doi.org/10.1002/acn3.51147>
- [9] Wingerchuk DM et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007 Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8. PMID: 17706564.
- [10] Ghezzi A et al. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. J Neurol. 2004 Jan;251(1):47-52. doi: 10.1007/s00415-004-0271-0. PMID: 14999489.
- [11] Sellner J et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.
- [12] Wingerchuk DM et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999 Sep 22;53(5):1107-14. doi: 10.1212/wnl.53.5.1107. PMID: 10496275.
- [13] Kim SM et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. Arch Neurol. 2012 Aug;69(8):1026-31. doi: 10.1001/archneurol.2012.112.
- [14] Wingerchuk DM et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [15] Collongues N et al. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Mar;4(2):111-21. doi: 10.1177/1756285611398939.
- [16] UpToDate; Glisson C. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Treatment and prognosis. May 2023. <https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd-treatment-and-prognosis> Použité dňa 28.6.2023.
- [17] EMA; Eculizumab. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa 29.6.2023.
- [18] DrugBank; Eculizumab. Accession Number: DB01257. Použité dňa 29.6.2023 <https://go.drugbank.com/drugs/DB01257>
- [19] EMA; Soliris – Overview. Použité dňa 3.7.2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>

- [20] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Soliris a jeho prílohy; ID konania: 28790. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [21] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Medrol; Použité dňa 4.7.2023.
- [22] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Imasup; Použité dňa 4.7.2023.
- [23] DrugBank; Azathioprine. Accession Number: DB00993. Použité dňa 4.7.2023. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>
- [24] Nikoo, Z. et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 264, 2003–2009 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8590-0>
- [25] Elson L et al. 132 Treatment of neuromyelitis optica with azathioprine *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012;83:e1.
- [26] Luo D, et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102484. doi: 10.1016/j.msard.2020.102484
- [27] Costanzi C et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):659-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780
- [28] Mealy MA et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699
- [29] Yang Y et al. Effective Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Compared with Azathioprine and Mycophenolate. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):137-149. doi: 10.1007/s40120-021-00298-5
- [30] Bichuetti DB et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*. 2010 Sep;67(9):1131-6. doi: 10.1001/archneurol.2010.203.
- [31] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2023 – 31.7.2023; Časť A: Zoznam liekov. Citované dňa 4.7.2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202307>
- [32] Pittock et al., Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381:614-625 doi: 10.1056/NEJMoa1900866
- [33] ClinicalTrials.gov; A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study). NCT01892345. Použité dňa 20.7.2023.
- [34] Pittock et al., Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. SUPPLEMENTARY MATERIAL - PROTOCOL *N Engl J Med* 2019; 381:614-625 doi: 10.1056/NEJMoa1900866
- [35] ClinicalTrials.gov; An Open Label Extension Trial of Eculizumab in Relapsing NMO Patients. NCT02003144. Použité dňa 20.7.2023.
- [36] Pittock et al., Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. SUPPLEMENTARY MATERIAL – SUPPLEMENTARY APPENDIX. *N Engl J Med* 2019; 381:614-625 doi: 10.1056/NEJMoa1900866
- [37] EMA; Soliris – CHMP Assessment report. EMA/CHMP/400124/2019. Použité dňa 27.7.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [38] Pittock et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension – SUPPLEMENTARY MATERIAL. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):480-486. doi: 10.1177/13524585211038291
- [39] CADTH, Eculizumab (Soliris). Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder – Clinical Review Report. Project no.: SR0640-000. Použité dňa 28.7.2023. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0640-soliris-nmosd-clinical-review-report.pdf>
- [40] CADTH. Eculizumab (Soliris). Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder - Pharmacoeconomic Report. Project no.: SR0640-000. Použité dňa 12.9.2023. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0640-soliris-nmosd-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
- [41] Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, Kister I, Levy M. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Jun 7;5(4):e468. doi: 10.1212/NXI.0000000000000468.

-
- [42] Seok JM, Cho EB, Lee HL, Cho HJ, Min JH, Lee KH, Kim BJ. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2016 Sep 15;368:209-13. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.030.
- [43] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):460-8. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.002.
- [44] DR; Farmako-ekonomický model lieku Soliris v indikácii NMOSD. ID konania: 28790 – Iné podania. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [45] Ara R. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [46] Dugas J et al. Sclerosis multiplex na Slovensku: celkové náklady na ochorenie za 5-ročné obdobie. *Neurol. prax* 2021;22(6):440-442.
- [47] DATAcube. Indexy spotrebiteľských cien oproti rovnakému obdobiu minulého roku – štvrťročne [sp0010qs]. Použité dňa 18.9.2023.
- [48] Szilasiova J, Gazda J, Cimprichova A et al. Incidence and prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders in Slovakia, *Neurological Research*, 44:1, 38-46, DOI: 10.1080/01616412.2021.1952741
- [49] CADTH, Eculizumab (Soliris). Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder – Patient Group Input Submissions. Project no.: SR0640-000. Použité dňa 28.7.2023. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0640_Soliris%20NMOSD_PI%20Submission.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo **ekulizumab (Soliris)** v liečbe dospelých pacientov s relapsovým priebehom ochorenia *neuromyelitis optica* a jej spektra ochorení (NMOSD), ktorí majú pozitívne protilátky proti akvaporínu-4 (AQP4).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Neurologická klinika UNLP a UPJŠ LF Košice
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
<ol style="list-style-type: none"> Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 	<ol style="list-style-type: none"> Zastavenie aktivity a progresie choroby, redukcia počtu a závažnosti relapsov choroby, spomalenie a prevencia progresie disability - zneschopenia chorobou. Ako klinicky významnú odpoveď na liečbu je absencia aktivity choroby- nielen klinicky (relapsov) ale aj rádiologicky (na MR nálezoch mozgu, miechy)

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>3. Áno. Hodnotené liečivo je jedinečné svojim mechanizmom účinku, zatiaľ tento typ liečby u NMOSD na Slovensku nemáme k dispozícii.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Odhadom z doterajších známych 63 prípadov NMOSD je 68% pacientov AQP4 séropozitívnych a z nich cca 70% je s relapsami a aktivitou choroby, takže budú vyžadovať liečbu Solirisom, event. inou monoklonálnou protilátkou registrovanou v danej indikácii, navyše cca 15-20 novodiagnostikovaných prípadov NMOSD s AQP4 ročne na Slovensku.</p> <p>2. Áno. Jedná sa o pacientov s NMOSD a NMO (diagnóza G 36.0) ktorí nedostatočne odpovedajú na liečbu prvotíniovými liekmi teda non-responderov na Azathioprin a Prednison a non-responderov na Rituximab (je off-label terapia), event. inú imunoterapiu ako sú methotrexat, cyklofosfamid, IVIG – všetko off-label terapia.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>U oboch indikácií (Myasténia gravis aj NMOSD) bol liek testovaný a účinný v registračnej štúdii u pacientov s NMOSD AQP4 séropozitívnych.</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Pri podozrení na NMO a NMOSD sa zrealizuje vyšetrenie likvoru, magnetická rezonancia mozgu, orbity, miechy C a TH- LS úseku, evokované potenciály - VEP, laboratórny dôkaz protilátok AQP4 a MOG z krvi, vylúčenie iných alternatívnych diagnóz.</p> <p>2. Prednison, Medrol, Imuran.</p> <p>3. Nie.</p> <p>4. Hodnotené liečivo Soliris t.č. v praxi nemáme dostupné.</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Ambulantný neurológ, neurológ na klinickom pracovisku, ak zdravotná poisťovňa nevymedzí podanie na určených pracoviskách (ako napr. pri dg roztrúsenej sklerózy).</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Pacienti s NMOSD a NMO nemajú prístup k žiadnej modernej terapii na rozdiel od iných krajín EU . V súčasnosti ich liečime azathioprinom a prednisonom, non responderov liečime off-label terapiou Rituximabom (cestou výnimky MZ SR).</p>

<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Nie. Implementácia hodnoteného liečiva by priniesla pokrok a zlepšenie prognózy pacienta s danou diagnózou.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Každý neurológ za splnenia kritérií kvality poskytovania ZS, t.j. schopný zabezpečiť správne podanie lieku, preventívne vakcinácie pacienta, sledovanie - monitoring nežiaducich prejavov a sledovanie rezpozivity na liečbu (pravidelné vyšetrenia MRI, biomarkery- neurofilamenty, vyšetrenie protilátok anti-AQP4 metódou CBA). Ideálne sú centrá pre liečbu demyelinizačných ochorení (RS) kde sa väčšina pacientov s NMOSD už lieči a majú s chorobou a DMT liečbou skúsenosti .</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie • •
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absentujú nám nové inovatívne liečby na liečbu NMOSD a NMO- Eculizumab, tocilizumab satralizumab, inebilizumab, • Mnoho pacientov s NMOSD má devastačné ataky NMOSD a progreduje ich disabilita- ZP odmietli návrhy lekárov na liečbu satralizumabom na výnimky MZSR. • Nemáme štandardné odporúčania na liečbu NMOSD. • • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva EKU v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023	Dátum odpovede: 27.09.2023	
Predloženie AIC a BIC hodnôt zo štúdie PREVENT pre obe ramená v ukazovateli času do prvého relapsu.	DR poskytol AIC a BIC hodnoty iba pre rameno PLA + SOC, keďže podľa jeho slov v tej chvíli hodnoty pre rameno EKU nemal k dispozícii.	Napriek tomu, že odôvodnenie, že DR nemal dáta toho času k dispozícii, nepovažujeme za dostatočné, odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 26.06.2023	Dátum odpovede: 30.06.2023	
Upresnenie, akým spôsobom bude hrazené očkovanie proti meningokokom (preplácanie očkovania DR, poisťovňami, pacientmi).	DR objasnil, že vakcína je zabezpečovaná vždy individuálne pre pacienta. DR v rámci požiadavky o zabezpečenie lieku pre nového pacienta obdrží žiadosť o pomoc pri zabezpečení očkovacej látky. Dodal, že mechanizmus zabezpečenia bude závisieť od preferencií pacienta a komunikácie s ošetrojúcim lekárom.	Máme za to, že odpoveď na našu otázku nie je zreteľná a vnáša neistotu, nakoľko nešpecifikuje, či bude vakcína preplácaná DR, poisťovňami alebo pacientom.

Žiadosť o súčinnosť č. 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 07.08.2023	Dátum odpovede: 14.08.2023	
Predložiť odomknutý farmakoekonomický model, ktorý si nebude vyžadovať heslo potrebné na odkrytie jednotlivých hárkov.	DR predložil odomknutý model bez potreby hesla.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 28.08.2023	Dátum odpovede: 06.09.2023	
Objasniť, resp. dodať zdroj k hodnote disutility použitej vo farmakoekonomickom modeli, keďže sa nezhodovala s hodnotou vo farmakoekonomickom rozbere.	DR hodnotu objasnil.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie hodnoty predpokladu pravdepodobnosti dlhodobých následkov použitého vo farmakoekonomickom modeli.	DR hodnotu objasnil.	Odpoveď akceptujeme.