

## Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu pacientov s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

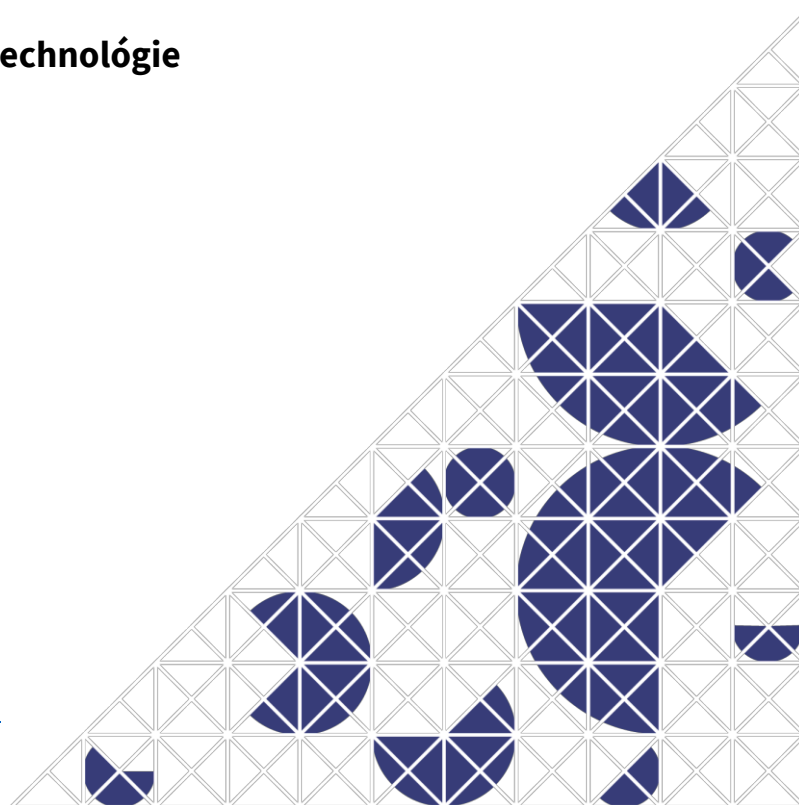
Číslo žiadosti:  
28790

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: 43A/2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	13
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....	13
3. Úvod .....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	15
3.2. Opis a vlastnosti technológie .....	21
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	38
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	49
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	51
5.5. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	53
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	53
6.2. Základný scenár predložený DR .....	53
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	59
7.1. Etická analýza .....	59
7.2. Organizačné aspekty .....	60
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	61
7.4. Právne aspekty.....	62
8. Zdroje .....	64
9. Apendix .....	68
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov .....	68
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	71
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	75
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	78
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	79

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Klinická klasifikácia MG podľa MGFA .....	16
Tabuľka 3: Liečivá a podiely pacientov jednotlivých liekov zahrnuté v SOC podľa DR .....	23
Tabuľka 4: Návrh úhrady lieku podaný vo FER držiteľom registrácie .....	25
Tabuľka 5: MG-ADL škála .....	27
Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií účinnosti intervencie .....	28
Tabuľka 7: Výsledky parametra MG-ADL v ramene s intervenciou a placebom .....	29

Tabuľka 8: Výsledky parametra QMG v ramene s intervenciou a placebom.....	30
Tabuľka 9: Výsledky parametra MG-QoL15 v ramene s intervenciou a placebom .....	31
Tabuľka 10: Prehľad relevantných klinických štúdií bezpečnosti intervencie .....	31
Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii REGAIN .....	33
Tabuľka 12: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii ECU-MG-302 .....	33
Tabuľka 13: Rozdiely v PICO medzi projektovým protokolom a NIHO hodnotením.....	37
Tabuľka 14: Podiel pacientov v každej kategórii zmien a priemerná zmena skóre v 6. mesiaci.....	42
Tabuľka 15: Odhadované ročné miery klinických udalostí na základe skóre MG-ADL.....	44
Tabuľka 16: Parametre použité v rovnici odvodzujúcej kvalitu života .....	45
Tabuľka 17: Hodnoty disutilít a trvanie klinických udalostí podľa DR.....	45
Tabuľka 18: Lieky použité v SOC, podiel pacientov, denná dávka a použité náklady na 28 dní liečby .....	48
Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	50
Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	51
Tabuľka 21: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	51
Tabuľka 22: Odhad počtu pacientov v SÚKL v Českej republike a DR v Slovenskej republike.....	53
Tabuľka 23: Odhadované počty liečených pacientov na Slovensku podľa DR.....	53
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2024) .....	54
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2024) .....	54
Tabuľka 26: Odvodzovanie počtu incidentných a prevalentných pacientov použitých v modeli dopadu na rozpočet podľa NIHO .....	56
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, dolná hranica (zaradenie k 03/2024) .....	57
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, horná hranica (zaradenie k 03/2024) .....	57
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, dolná hranica (zaradenie k 03/2024) .....	57
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, horná hranica (zaradenie k 03/2024) .....	58

## Obrázky

Obrázok 1: Výsledky parametra MG-ADL v štúdii REGAIN .....	29
Obrázok 2: Výsledky parametra QMG v štúdii REGAIN .....	30
Obrázok 3: Výsledky parametra MG-QoL15 v štúdii REGAIN .....	31
Obrázok 4: Dizajn štúdie REGAIN a pokračujúcej štúdie ECU-MG-302.....	32
Obrázok 5: Štruktúra farmako-ekonomického modelu podľa DR .....	39
Obrázok 6: Celkové prežívanie v ramenách s ECU a SOC podľa DR .....	41
Obrázok 7: Celkové prežívanie v ramenách s ECU a SOC podľa NIHO .....	42
Obrázok 8: Porovnanie pozorovaných a modelovaných mier klinických udalostí .....	44
Obrázok 9: Rovnica použitá DR na odvodenie údajov o kvalite života .....	45
Obrázok 10: Ukončenie liečby ekulizumabom podľa DR a podľa NIHO.....	47

## Použité skratky

5Q-5D	z angl. EuroQol Five Dimensions Questionnaire
AbAChR+	pozitívne protilátky proti acetylcholinesterázovému inhibítoru
AE	nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
aHUS	atypického hemolyticko-uremického syndrómu
AChE	acetylcholinesteráza
AchR	acetylcholinesterázový receptor
BMI	index telesnej hmotnosti, z angl. Body Mass Index
CADTH	z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval
DR	držiteľ registrácie

EKU	ekulizumab
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European medicines agency
EMG	Elektromyografické vyšetrenia
EÚ	Európska únia
gMG	generalizovaná myasténia gravis
HRQoL	kvalita života, z angl. Health-related quality of life
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. health technology assessment
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. incremental cost-utility ratio
IS	imunosupresíva
ITT	pacienti, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. intention-to-treat
IVIg	intravenózne imunoglobulín
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. medical subject headings
MG	myasténia gravis
MG-ADL skóre	profil denných aktivít, z angl. Activities of Daily Living Profile
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15	dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MuSK	protilátky proti svalovej špecifickej tyrozín-kináze, z angl. muscle-specific tyrosine kinase
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	neuroológ
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
NSI	nesteroidné imunosupresíva
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
PCB	placebo
PICO	populácia-intervencia-komparátor-ukazovatele, z angl. Population-Intervention-Comparator-Outcome
PLEX	plazmaferéza, z angl. plasma exchange
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. quality-adjusted life year
QMG	kvantitatívny skórovací systém myasténie gravis, z angl. Quantitative Myasthenia Gravis Scoring System
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia
RDI	relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intensity
SOC	štandardná liečba, z angl. standard of care
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNFi	tumor-nekrotizujúce inhibítory, z angl. tumour-necrosis factor inhibitor
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 liečba pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (MG), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu, **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- **Držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave oproti navrhovanej 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..
- Nebude špecifikovaný spôsob úhrady vakcíny voči meningokokovej infekcii, ktorá je povinná 2 týždne pred začatím liečby Solirisom, a DR neobjasní, kým bude vakcína hradená.
- Indikačné obmedzenie nebude zmenené podľa návrhu nižšie.

Zároveň, **aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené.** S prihladením na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z absencie dôkazu klinickej efektivity a nákladovej efektívnosti kombinácie ekulizumabu (EKU) + štandardná terapia (SOC) voči komparátoru intravenózne imunoglobulín v udržiavacej liečbe + SOC.

### Indikačné obmedzenie (NIHO doplnenie zvýraznené):

Ekulizumab je hradený **dospelým** pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 6$ , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. **Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:**

- **inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo**
- **Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
- **Inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
- **u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.**

**Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ)**

**Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.**

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

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Generalizovaná MG (gMG) je autoimunitné neuromuskulárne ochorenie charakterizované fluktuujúcou motorickou slabosťou, pri ktorej sú postihnuté všetky svaly ovládané vôľou. Refraktérna gMG je definovaná ako MG, ktorej status je nezmenený alebo zhoršený po liečbe kortikosteroidmi a najmenej 2 ďalšími imunosupresívami, ktoré sa používajú v primeraných dávkach počas určitej doby, s pretrvávajúcimi symptómami alebo závažnými nežiaducimi udalosťami. Je to ojedinelé ochorenie, ktoré negatívne vplyva na psychický stav pacientov. Pacienti s nestabilným ochorením majú problémy s únavou, motorikou, sú odkázaní na pomoc najbližších, sú práceneschopní. Stabilizácia ochorenia by mohla viesť k návratu do bežného života s malými obmedzeniami. Aktuálne hradená liečba nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **EKU+SOC** = ekulizumab + štandardná starostlivosť, pozostávajúca z kombinácie acetylcholínesterázových inhibítorov (pyridostigmín, neostigmín) a imunosupresívnej liečby (prednizón, azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, hydrokortizón, cyklofosamid, dexametazón)
- Komparátormi sú režimy:
  - **SOC**

- **Intravenózný imunoglobulín (IVIg) v udržiavacej dávke + SOC**

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **V štúdií REGAIN bol preukázaný prínos EKU+SOC voči SOC:**
  - **Hodnotená štúdia nesledovala mortalitu ako ukazovateľ.** Počas štúdie nezomrel žiadny pacient.
  - **EKU viedol k štatisticky signifikantnému rozdielu v zmene MG-ADL hodnôt** (profil denných aktivít, z angl. Activities of Daily Living Profile) **oproti východiskovej hodnote medzi ramenami** (v ramene s EKU nastal pokles -4,1, v ramene s placebom -2,3; rozdiel medzi ramenami -1,8; 95 % CI -3,2 až -0,5; p=0,0077). MG-ADL je dotazník vyplňaný pacientom, ktorý vyhodnocuje vplyv MG na každodenné funkcie.
  - **V parametri QMG** (kvantitatívny skórovací systém, z angl. Quantitative MG Scoring System) **dosiahol EKU štatisticky signifikantný rozdiel v poklese oproti východiskovej hodnote medzi skupinami** (v ramene s EKU nastal pokles -4,6, v ramene s placebom -1,7; rozdiel medzi skupinami -2,9; 95 % CI -4,6 až -1,2; p=0,0007). QMG je dotazník vyplňaný lekárom, ktorý vyhodnocuje svalovú silu.
  - **Pacienti dosiahli štatisticky signifikantné zlepšenie v parametri kvalita života v poklese skóre MG-QoL15** (dotazník ohľadom kvality života pri myasténii gravis) **oproti východiskovej hodnote medzi ramenami** (v ramene s EKU nastal pokles -13,8, v ramene s placebom -6,7; rozdiel medzi ramenami -7,1; 95 % CI -11,3 až -3,0; p=0,0009).
  - **Celková tolerovateľnosť liečby bola dobrá.**

#### 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 (■ € za 300 mg infúzneho koncentráту), čo predstavuje ■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur za balenie. V nastavení modelu podľa DR dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni ■ 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 lekární vo výške 3 788,16 eur za balenie.**
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok EKU voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. **Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni 910 364 eur / QALY, a preto nie je nákladovo efektívna.** Aby bola kombinácia nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., **úhrada za jedno balenie lieku Soliris môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur. Táto úhrada predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur za balenie.**
- Kombinácia EKU+SOC dosiahla v NIHO nastavení **prínos ■ QALY.**
- Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s **vysokou** mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, ktorá vychádza najmä z chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečby EKU+SOC voči komparátoru IVIg v udržiavacej liečbe + SOC.

#### Dopad na rozpočet

- 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., **bude sumárna úhrada VZP za Soliris v tretí rok vo výške ■-mil. eur pri spodnej hranici 5 % refraktérnych pacientov a vo výške ■-mil. eur pri hornej hranici 15 % refraktérnych pacientov.** Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú, plynúcu najmä z odhadu počtu pacientov.

#### Doplnenie indikačného obmedzenia a iné aspekty hodnotenia:

- Navrhnutá zmena indikačného obmedzenia je v súlade s navrhnutou zmenou indikačného znenia lieku Vyvgart (ID konania 29028), ktorého indikácia je natoľko podobná, že z praktického hľadiska považujeme za výhodné pri oboch liekoch zjednotiť definíciu refraktérneho pacienta.
- **Odporúčame zvážiť doplnenie indikačných centier** do indikačného obmedzenia lieku. Podľa odborníkov je/bude liečivo administrované v neuromuskulárnych centrách/ambulanciách, pričom po stabilizácii stavu pacient prejsť do rajónneho pracoviska. Podľa odborníka B sa momentálne na Slovensku nachádzajú 3 neuromuskulárne centrá (Bratislava, Martin a Košice). V podaní lieku

Vyvgart s podobnou indikáciou (ID konania 29028) je uvedené, že hrazená liečba sa môže indikovať na pracoviskách 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, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin a v Univerzitnej nemocnici 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.. **Nesúhlasíme s predpokladom DR, že liek Soliris spĺňa tieto kritériá**, nakoľko na základe vstupov odborníkov máme za to, že pacienti v Slovenskej praxi sú liečení kombináciou acetylcholinesterázových inhibítorov (pyridostigmín, neostigmín) a imunosupresívnej liečby (prednizón, azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, hydrokortizón, cyklofosfamid, dexametazón). O prínose tejto liečby existuje dostatočný klinický dôkaz odôvodňujúci jeho použitie v klinickej praxi.

#### **Poznámka**

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



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.05.2023
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	08.06.2023
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	30.06.2023
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	30.08.2023 – 27.09.2023 (30.08.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 27.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	31.10.2023
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	118 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo ekulizumab (liek Soliris) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo ekulizumab (liek Soliris) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ekulizumab (liek Soliris)?

## 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><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasténia gravis</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: G70.0</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: myasthenia gravis</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis (gMG) s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR)</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekulizumab je hrađený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre <math>\geq 6</math>, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu.</li> <li>• Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ekulizumab + štandardná starostlivosť</b> (SOC, z angl. standard of care)</li> <li>• Ekulizumab je monoklonálna protilátka, ktorá má inhibovať aktiváciu terminálneho komplementu.</li> <li>• Ekulizumab sa aplikuje intravenózne. Liečba je rozdelená na úvodnú, 4-týždňovú fázu, po ktorej nasleduje udržiavacia fáza, trvajúca až do ukončenia liečby (v úvodnej fáze sa aplikuje dávka 900 mg každý týždeň, počas udržiavacej fázy dávka 1200 mg každých 14 <math>\pm</math> 2 dní)</li> <li>• SOC je kombinácia acetylcholínerázových inhibítorov (pyridostigmin, neostigmin) a imunosupresívnej liečby (prednizón, azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, hydrokortizón, cyklofosfamid, dexametazón)</li> </ul> <p>MeSH: ecilizumab, AchE inhibitors, anti-cholinesterases, immunosuppressants, pyridostigmine, neostigmine, prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, hydrocortisone, cyclophosphamide, dexamethasone</p>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<sup>3</sup> Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SOC</b></li> <li>• <b>Intravenózne imunglobulín (IVIg) v udržiavacej liečbe + SOC</b></li> </ul> <p>MeSH: AchE inhibitors, anti-cholinesterases, immunosuppressants, pyridostigmine, neostigmine, prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, hydrocortisone, cyclophosphamide, dexamethasone, intravenous immunoglobulins, IVIg</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MG-ADL</b> (profil denných aktivít, z angl. Activities of Daily Living Profile, vyplňaný pacientom)</li> <li>• <b>QMG</b> (kvantitatívny skórovací systém, z angl. Quantitative MG Scoring System, vyplňaný lekármi)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez MG-QoL15<sup>4</sup>.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

<sup>4</sup> MG-QoL15 = dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri myasténii gravis

## 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 International Consensus Guidance vypracované Myasthenia Gravis Foundation of America, klinické postupy Nemeckej spoločnosti pre neurológiu a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií, v medicínskych databázach (PubMed).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií 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<sup>5</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; 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, SÚKL<sup>6</sup>).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.
- Vstup kanadskej organizácie Muscular Dystrophy Canada, spracovaný v hodnotení CADTH; SPC a ďalšie zdroje

#### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými

<sup>5</sup> Canada's Drug and Health Technology Agency

<sup>6</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 15.06.2023 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 24.06.2023 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 (JB) a kontrolované vedúcimi projektu (MP, LŠ).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

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

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (30.06.2023) oslovené relevantné lekárske spoločnosti. Kontaktovali sme hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ SR) a krajských odborníkov MZ SR. Okrem toho sme kontaktovali Centrum pre neuromuskulárne ochorenia Univerzitnej nemocnice Bratislava. Do hodnotenia sa zapojili dvaja odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované dňa 30.06.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 pacientske organizácie (Asociácia na ochranu práv pacientov, Slovenský pacient, Slovenská aliancia zriedkavých chorôb). Na základe odporúčania od Asociácie na ochranu práv pacientov sa nám do odporúčania zapojila Organizácia muskulárnych dystrofií v SR, ktorá združuje aj pacientov s myasténiou gravis. Okrem nej sme v hodnotení využili vstup kanadskej organizácie Muscular Dystrophy Canada, spracovaný v hodnotení CADTH.

## 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 prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 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)

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné neuromuskulárne ochorenie charakterizované fluktuujúcou motorickou slabosťou zahŕňajúcou očné, bulbárne, končatinové a/alebo dýchacie svaly. Vyvolaná je autoprotilátkami namierenými voči acetylcholínovému receptoru, čo vedie k blokáde prenosu signálu z nervového zakončenia do svalu [1,2].

Na základe rozsahu poškodených svalov môžeme ochorenie rozdeliť na okulárnu a generalizovanú formu. Pri generalizovanej forme (gMG), ktorá je predmetom tohto hodnotenia, sú postihnuté všetky priečne pruhované svaly (ovládané vôľou) [3,4]. Je to bežnejší typ MG, ktorý postihuje 85 % pacientov s ochorením [5]. Bližšiu klasifikáciu ochorenia podľa MGFA môžeme vidieť v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Podľa International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis [6] je refraktérna MG definovaná ako MG, ktorej status je nezmenený alebo zhoršený po liečbe kortikosteroidmi a najmenej 2 ďalšími imunosupresívami, ktoré sa používajú v primeraných dávkach počas určitej doby, s pretrvávajúcimi symptómami alebo závažnými nežiaducimi udalosťami. DR charakterizoval refraktérnych pacientov ako pacientov, ktorí neodpovedajú na dlhodobú liečbu kortikosteroidmi alebo inou imunosupresívnou terapiou, alebo majú netolerovateľné nežiaduce udalosti na túto liečbu, alebo je u nich nutná pokračujúca liečba intravenóznymi imunoglobulínmi alebo výmenné plazmaferézy [7]. Refraktérna MG sa vyvinie u približne 10-20 % pacientov s MG, pričom častejšie sa vyskytuje u mladších pacientov, žien, pacientov s nádorom týmusu, pacientov so špecifickými autoimunitnými protilátkami (najbežnejšie protilátky proti acetylcholínerázovému receptoru a proti svalovo špecifickej kináze) [8]. Vo väčšine prípadov je refraktérnosť na liečbu spôsobená nesprávnou diagnostikou a/alebo liečbou MG, čo vedie k pokračujúcemu poškodzovaniu nervomuskulárneho prenosu autoimunitným procesom, rozvoju ireverzibilných zmien neuro-muskulárneho prenosu a nedostatočnej odpovedi na adekvátnu liečbu. Časť pacientov má nedostatočnú odpoveď na konvenčnú imunoterapiu [9].

Tabuľka 2: Klinická klasifikácia MG podľa MGFA

Trieda	Definícia skupiny
<b>I. štádium</b>	<b>Okulárna MG</b> (slabosť hociktorého oko-hybného svalu, bez postihnutia iných svalov)
<b>II. štádium</b>	<b>Mierna slabosť svalov trupu a/alebo svalov končatín s rôznym stupňom slabosti oko-hybných svalov</b>
IIa.	Predominantne oslabené končatinové a/alebo axiálne svaly; môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov
IIb.	Predominantne oslabené orofaryngeálne a/alebo dýchacie svaly; môžu byť (mierne/v rovnakej miere) oslabené aj svaly končatín a axiálne svaly
<b>III. štádium</b>	<b>Stredne ťažká slabosť svalov trupu a/alebo svalov končatín s rôznym stupňom slabosti oko-hybných svalov</b>
IIIa.	Predominantne oslabené končatinové a/alebo axiálne svaly; môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov
IIIb.	Predominantne oslabené orofaryngeálne a/alebo dýchacie svaly; môžu byť (mierne/v rovnakej miere) oslabené aj svaly končatín a axiálne svaly
<b>IV. štádium</b>	<b>Veľmi ťažká slabosť svalov trupu a/alebo svalov končatín s rôznym stupňom slabosti oko-hybných svalov</b>
IVa.	Predominantne oslabené končatinové a/alebo axiálne svaly; môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov
IVb.	Predominantne oslabené orofaryngeálne a/alebo dýchacie svaly; môžu byť (mierne/v rovnakej miere) oslabené aj svaly končatín a axiálne svaly
<b>V. štádium</b>	<b>Intubovaní pacienti s/bez mechanickej ventilácie</b> (nepatria MG pacienti, u ktorých ide o rutinnú pooperačnú starostlivosť; pacienti vyžadujúci kŕmenie nazogastrickou sondou patria do skupiny IVb.)

Zdroj: [3,10]

### Rizikové faktory ochorenia (A0003)

MG postihuje väčšinou ženy vo veku 20 až 40 rokov a mužov vo veku 50 až 80 rokov. Riziko ochorenia zvyšujú faktory ako anamnéza iných autoimunitných ochorení (napr. reumatoidná artritída, lupus erythematosus), infekcie, lieky na maláriu, srdcové arytmie a rakovinu, chirurgické zákroky, ochorenie štítnej žľazy [11]. Dôležitú úlohu zohrávajú aj abnormality týmusu u pacientov s protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR) [12].

Prognostické faktory pre progresiu ochorenia z okulárnej na generalizovanú formu sú spojené s vekom pacientov na začiatku ochorenia pod 50 rokov, fajčením, abnormalitami týmusu, abnormalitami zistenými pri repetitívnej stimulácii nervov (diagnostická metóda, viac vid' podkapitola 3.1.2) a prítomnosťou protilátok proti acetylcholínovému receptoru [13]. Ku zvýšenému riziku dochádza aj vplyvom respiračných ochorení, liečiv s inhibičným vplyvom na neuromuskulárnu transmisiu, užívanie d-penicilamínu, psychický stres, po kurariformných myorelaxanciách, celkových anestetikách a po intravenóznom podaní magnézia, u žien počas menštruácie a v puerpériu (šestonedelie) [14].

### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)

Klinický obraz MG je medzi pacientmi veľmi variabilný. Najčastejším prejavom je patologická svalová slabosť asociovaná s abnormálnou unaviteľnosťou pri fyzickej záťaži. U väčšiny pacientov sa MG prejavuje kolísajúcou intenzitou príznakov. Problémy s oko-hybnými svalmi sú najčastejším prvým prejavom MG pri okulárnej aj generalizovanej forme. Okulárna MG je charakterizovaná symptómami výlučne oko-hybných svalov aj po viac než 3 rokoch od vzniku MG. Pri gMG sa bolesť svalov rozširuje z oko-hybných svalov na svalstvo inervované bulbárnymi nervami, mimické a/alebo žuvacie svalstvo, končatinové svalstvo, izolovanú svalovú skupinu (napr. extenzory hlavy, prstov, flexory bedrového kĺbu), diafragmu, interkostálne svaly a akcesórne svaly [14,15]. Zhoršuje sa používaním svalov a naopak, zlepšuje sa, keď je sval „oddýchnutý“. Slabosť môže byť lepšia ráno a zhoršiť sa neskôr počas dňa. V počiatočných štádiách môžu symptómy MG dočasne zmiznúť na niekoľko hodín, dní alebo dokonca týždňov. Prejavmi gMG sú ovisnuté viečka, dvojité videnie, problémy s mimikou, dýchaním a/alebo prehĺtaním, slabosť a/alebo brnenie v rukách, ramene a nohách, bolesť a krčce svalov (najmä v oblasti krku), únava a sťažená mobilita [16,5]. V niektorých prípadoch môže dôjsť aj k tzv. myastenickej kríze, kedy má pacient výrazné problémy s dýchaním, nie je schopný prehĺtať ani si odkašľať, je nepokojný a má dýchavicu [14]. Okrem toho nastávajú



exacerbácie, kedy dochádza k zhoršeniu slabosti niektorých svalov v celom tele, problémom s prehĺtaním a dýchaním, ale nie je potrebná asistencia [17].

Vo väčšine prípadov sú príznaky refraktérnej MG rovnaké ako príznaky nerefraktérnej MG. Patrí medzi ne extrémna únava a problémy so svalmi hlavy, očí, úst, hrudníka, rúk a nôh. Pri refraktérnej MG však nedochádza k zlepšeniu symptómov a v konečnom dôsledku môže dôjsť k zhoršeniu stavu. To môže viesť k vážnym problémom s jedením, dýchaním a spánkom a v neposlednom rade k opakovaným myastenickým krízam [8].

Prognóza pacientov s MG sa medzi pacientami líši, pričom je dôležité včasné stanovenie diagnózy a voľba adekvátneho, optimálneho terapeutického postupu. Vo všeobecnosti slabosť svalov prechádza od miernej až po ťažkú v priebehu týždňov alebo mesiacov, medzi ktorými sú obdobia silnejších prejavov a remisie. Slabosť svalov sa väčšinou prejavuje počas prvých 3 rokov, pričom po 3 rokoch majú stav stabilnejší, prípadne sa im stav zlepší. Až 15 % pacientov neodpovedá na liečbu. Pacienti so súčasným ďalším autoimunitným ochorením majú horšie prejavy ochorenia. Aj napriek tomu, že neexistuje žiadny liek na MG, má väčšina ľudí s týmto stavom normálnu dĺžku života [5,14].

Pacientska organizácia Organizácia muskulárnych dystrofií v SR uviedla, že ochorenie výrazne život mení život pacientom, nakoľko výrazne ovplyvňuje mobilitu a výkonnosť, pacienti pociťujú neprekonateľnú únavu, spavosť a nedokážu sa zapojiť do každodenných bežných činností. Celkovo dodávajú, že správne stanovenie diagnózy aj nastavenie liečby trvá dlhší čas, počas ktorého sú často odkázaní na pomoc najbližších (najmä pri dennej starostlivosti a doprave, nakoľko pacienti majú problémy s chôdzou a používaním verejnej hromadnej dopravy). Pacienti sú dlhodobo práceneschopní a majú problém priznaním invalidných dôchodkov.

### 3.1.2. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [3,14]

Diagnostikovanie MG je u pacientov s rozvinutou generalizovanou formou ochorenia pomerne jednoduché. Značné problémy robí diagnostika pri miernej forme ochorenia, najmä v iniciálnom štádiu z dôvodu, že autoimunitný proces môže postihnúť akýkoľvek sval a svaly v najrôznejšej kombinácii, preto môže ochorenie imitovať rôzne neurologické a iné ochorenia. V rámci diagnostiky sa preto pristupuje aj k diferenciálnej diagnostike MG, aby sa vylúčili ochorenia s podobným klinickým obrazom a pristúpilo k správnejmu výberu liečby vzhľadom na zdravotný stav pacienta. Okrem toho diagnostika zahŕňa:

- Detailnú anamnézu;
- Neurologické, resp. myologické vyšetrenie – zahŕňa statické a dynamické záťažové testy zamerané na pohyby očných svalov, výslovnosť, svaly v končatinách (Simpsonov test, Gorelickov test, Seemanova skúška, Trendelenburgov príznak, dynamické záťažové testy);
- Reparačný farmakologický test – podaním inhibítorov cholinesterázy sa klinicky hodnotí nervosvalový prenos;
- Elektromyografické vyšetrenia (Single fiber EMG, repetitívna stimulácia nervu alebo kvantitatívne EMG);
- Iné neurofyziologické metódy – napr. sledovanie membránového potenciálu, okulografia;
- Svalová biopsia – len v niektorých prípadoch, sledujú sa morfológické a fyziologické zmeny v svalových vláknach;
- Stanovenie autoprotilátok proti acetylcholínovým receptorom alebo svalovo špecifickej kináze;
- Iné metódy (napr. počítačová tomografia, vyšetrenie vitálnej kapacity pľúc, vyšetrenie schopnosti prehĺtať).

Odborník A uvádza, že ochorenie je diagnostikované obvodným neurológom, eventuálne neurológom v rámci neurologických oddelení. Odborník B popísal, že pacient prechádza od obvodného lekára, otorinolaryngológa alebo oftalmológa k neurológovi, ktorý ochorenie buď diagnostikuje alebo pošle pacienta na diagnostiku do neuromuskulárneho centra. Diagnóza je stanovená na základe anamnézy, klinického obrazu, pozitívnej odpovede na podanie inhibítorov acetylcholinesterázy a na základe positivity protilátok proti acetylcholínovým receptorom.

## Liečba pacienta (A0025)

Cieľom terapie pri MG je, aby boli pacienti minimálne symptomatickými alebo došlo k zlepšeniu stavu pri minimalizácii nežiaducich udalostí liekov. Pri vhodne zvolenej liečbe môžu pacienti dosiahnuť trvalú remisiu symptómov a plnú funkčnú kapacitu.

### Medzinárodné odporúčania

#### *Prvé línie liečby*

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016 [6] a aktualizácia z roku 2020 [18] pri pacientoch s MG odporúčajú nasledovnú liečbu:

- Súčasťou prvej línie terapie MG by mal byť pyridostigmín (inhibitor acetylcholinesterázy), ku ktorému sa pridáva liečba kortikosteroidmi alebo imunosupresívami (IS) v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu. Pyridostigmín je kategorizovaný v SR.
- Nesteroidné IS (NSI) by sa mali užívať, ak sú kortikosteroidy kontraindikované alebo pacient nereaguje na liečbu pozitívne. V kombinácii s kortikosteroidmi sa odporúčajú, ak steroidné IS vedú k závažným nežiaducim udalostiam, odpoveď na liečbu kortikosteroidmi je nedostatočná a nie je možné znížiť dávku kortikosteroidov kvôli relapsu. Medzi NSI patria:
  - Azatioprín – odporúča sa ako prvá línia IS; je kategorizovaný v SR,
  - Cyklosporín – liečbu sprevádzajú závažné nežiaduce udalosti, zároveň je liečba obmedzená liekovými interakciami, je kategorizovaný v SR,
  - Mykofenolát mofetil – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných odporúčaníach, je kategorizovaný v SR,
  - Metotrexát – je kategorizovaný v SR,
  - Takrolimus – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných usmerneníach, je kategorizovaný v SR.

V praxi existujú veľké rozdiely vo výbere vhodného IS, nakoľko je dostupnej málo literatúry, ktorá by ich porovnávala.

- Intravenózne imunoglobulín (IVIg) a plazmaferéza (odstraňovanie protilátok z krvi, ktoré blokujú nervosvalový prenos; PLEX, z angl. plazma exchange) – odporúčajú sa ako krátkodobá liečba u pacientov so život ohrožujúcimi príznakmi (napr. respiračná insuficiencia alebo dysfágia), pri príprave na operáciu u pacientov s výraznou bulbárnou dysfunkciou, pri potrebe rýchlej odpovede na liečbu, pri nedostatočnej odpovedi na inú liečbu, pred začiatkom liečby kortikosteroidmi (ako prevencia alebo minimalizácia exacerbácií). Výber medzi IVIg a PLEX závisí od individuálnych faktorov, považujú sa za rovnako účinné v liečbe gMG. PLEX sa pokladá za viac efektívnu liečbu pri pacientoch pozitívnych na protilátky proti svalovej špecifickej tyrozín-kináze (MuSK; z angl. muscle-specific tyrosine kinase). IVIg sa odporúča pri pacientoch s kontraindikovanými IS.
- Tymektómia (chirurgické odstránenie týmusu)
  - V neprítomnosti tymómov – tymektómia sa vykonáva ako možnosť vedúca k zamedzeniu, zníženiu dávky alebo trvania liečby imunoterapiou, prípadne ak pacienti nereagujú na imunoterapiu, majú netolerovateľné nežiaduce udalosti; pri stabilizovanom stave pacienta je odporúčaná; odporúča sa v skorých štádiách ochorenia pri pacientoch s gMG s protilátkami proti AchR a to najmä v prípade, kedy neodpovedajú na imunoterapiu alebo majú voči nej netolerovateľnú toxicitu.
  - V prítomnosti tymómov – všetci pacienti majú odporúčanú tymektómiu, v prípade neúplnej resekcie by sa malo pristúpiť k rádioterapii alebo chemoterapii (okrem starých a multimorbídnych pacientov, kedy sa odporúča rádioterapia, v prípade malých nádorov u starých a/alebo multimorbídnych pacientov sa odporúča sledovanie bez liečby).
  - U pacientov s generalizovanou MG bez detekovateľných protilátok voči AchR je možné zvážiť tymektómiu, ak adekvátne nereagujú na terapiu IS, alebo majú voči nej netolerovateľnú toxicitu. Súčasné dôkazy nepodporujú indikáciu tymektómie u pacientov s protilátkami proti MuSK.
- Rituximab je odporúčaný ako prvá línia liečby u pacientov pozitívnych na protilátky voči MuSK, ktorí nereagujú na imunoterapiu
- Metotrexát má chýbajúci dôkaz v randomizovaných klinických štúdiách, napriek tomu je odporúčaný ako steroid-šetriaca terapia u pacientov, ktorí netolerovali iné steroid-šetriace terapie (ktoré majú väčší dôkaz v randomizovaných klinických štúdiách).

Nemecká spoločnosť pre neurológiu uvádza v guideline z roku 2023 [19] pre pacientov s miernou až stredne ťažkou MG pozitívnych na protilátky proti acetylcholinesterázovému receptoru nasledujúce terapie:

- Ako prvú voľbu uvádza glukokortikosteroidy a/alebo azatioprin, tymektómiu
- Ako druhú voľbu uvádza glukokortikosteroidy a/alebo mykofenolát mofetil, cyklosporíny, metotrexát, takrolimus

#### *Myastenická kríza*

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016 [6] a aktualizácia z roku 2020 [18] pri myastenickej kríze odporúčajú nasledovnú liečbu:

- PLEX – predpokladá sa rýchlejší a efektívnejší účinok ako IVIg
- IVIg

#### *Refraktérni pacienti*

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016 [6] a aktualizácia z roku 2020 [18] pri refraktérnych pacientoch odporúčajú nasledovnú liečbu:

- Chronicky užívaný IVIg je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Chronická PLEX je vhodná na liečbu refraktérnej MG;
- Cyklofosamid je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Rituximab má neistý účinok u pacientov s refraktérnou MG séropozitívnych (s autoprotilátkami proti acetylcholinovému receptoru; AbAChR+, z angl. acetylcholine receptor positive), zároveň považovaný za možnosť u pacientov, u ktorých zlyhala, príp. netolerujú liečbu imunosupresívami
- Ekulizumab (EKU) je vhodný na liečbu refraktérnej gMG AbAChR+ pacientov, zároveň dodávajú, že je potrebný výskum, ako dlho je potrebné danú liečbu užívať na dosiahnutie požadovaného efektu liečby.

Podľa UpToDate [1] sú 4 primárne terapeutické postupy na liečbu refraktérnej MG:

- IVIg
- Rituximab
- EKU
- Cyklofosamid

Nemecká spoločnosť pre neurológiu uvádza v guideline z roku 2023 [19] pre pacientov s refraktérnou MG pozitívnych na protilátky proti acetylcholinesterázovému receptoru nasledujúce terapie:

- Liečbu glukokortikoidmi s prvou a druhou voľbou uvedenou nižšie
- Ako prvú voľbu uvádza:
  - inhibítory komplementu: EKU a ravulizumab. Ravulizumab je v EMA indikovaný ako doplnková terapia k štandardnej terapii dospelým pacientom na liečbu gMG, ktorí majú pozitívne protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). V danej indikácii nie je v SR kategorizovaný.
  - Efgartigimod – antagonist neонатálnych Fc receptorov, ktorý je v EMA indikovaný ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s gMG, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Liek nie je na Slovensku kategorizovaný.
  - Rituximab
  - Tymektómiu
- Ako druhú voľbu uvádza IVIg, PLEX, autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, bortezomib a cyklofosamid. Bortezomib v danej indikácii nie je v registrovaný v EMA.

#### Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie. Na Slovensku nie sú v súčasnosti štandardne hradené liečivá špecificky na liečbu refraktérnej gMG.

Odborník A uvádza ako liečbu refraktérnej gMG imunosupresívnu liečbu v kombinácii s intravenóznym imunoglobulínom. Odborník B opisuje inhibítor acetylcholinesterázy (v súčasnosti používaný len Mestinon), kortikoidy a NSI ako základ liečby gMG. Pri nedostatočnom účinku kombinovanej imunosupresívnej perorálnej liečby je podľa odborníka indikovaná chronická udržiavacia liečba IVIg v cca. 1-mesačných intervaloch. Plazmaferéza/IVIg uvádza aj ako intervenčnú imunoterapiu, využívanú v liečbe ťažších exacerbácií, fulminantného priebehu novo diagnostikovanej MG a v liečbe hroziacich a prebiehajúcich myastenických kríz. Pri objemovej plazmaferéze uvádzajú obaja odborníci problémy s jej dostupnosťou.

V následnej liečbe odborník A napísal, že sa využíva imunosupresívna a symptomatická liečba, kým odborník B uviedol, že hodnotené liečivo je spolu s ďalšími registrovanými preparátmi (ravulizumab, efgartigimod alfa a v dohľadnej dobe aj rozanolixizumab) zatiaľ poslednou líniou liečby.

Odborník B potvrdil, že na Slovensku nie sú vypracované národné štandardné postupy pre liečbu tohto ochorenia. V klinickej praxi sa prihliada aj na medzinárodné odporúčania, ale vychádza sa hlavne z dlhoročných klinických skúseností, ktoré sa odovzdávajú odborníkom medzi sebou v rámci centier, pravidelných odborných kongresov, sympózií a publikačnej činnosti. Odborník podotýka, že medzinárodne sa výrazne líši stratégia liečby MG, pričom na Slovensku máme agresívnejšiu stratégiu liečby, ktorá zahŕňa väčšiu efektivitu s vyšším počtom nežiaducich udalostí, ktoré sú tolerovateľné (ľahkej alebo strednej intenzity).

Pacientska organizácia Organizácia muskulárnych dystrofikov v SR uvádza ako liečbu hlavne imunosupresíva: Imuran, Mestinon, okrem toho imunoglobulíny a plazmaferézy. Pacienti zaznamenávajú rôzny efekt a nežiaduce účinky liečby.

## 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)

#### Ekulizumab

Ekulizumab (EKU) humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4κ vyprodukovaná v bunkovej línii NS0 rekombinantnou DNA technológiou, ktorá sa viaže na proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. U pacientov s gMG dochádza k nekontrolovanej aktivácii terminálnej fázy komplementovej kaskády, čo spôsobuje lýzu nervovo-svalovej platničky a zápal, sprostredkovaný proteínom C5a, čím dochádza k poruche neuromuskulárneho prenosu. EKU má tento proces inhibovať [20].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia Soliris 300 mg infúzneho koncentrátu určeného na parenterálne podanie. Podľa SPC [20] sa dávkovanie pri refraktérnej gMG skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 900 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie každý týždeň počas prvých 4 týždňov
- Udržiavacia fáza: 1 200 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg Solirisu podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenózne infúzie každých 14 ± 2 dní.

Podľa SPC musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním Solirisu, pokiaľ riziko oneskorenia liečby Solirisom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Solirisom v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii tetravalentnou vakcínou, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní [20].

Ekulizumab sa v štúdií REGAIN (viac v podkapitole 4.2.2) podával súčasne so štandardnou terapiou (SOC, z angl. standard of care), pričom sa predpokladá, že aj v klinickej praxi budú oba typy liečob podávané v kombinácii. SOC sa skladá z inhibitorov acetylcholinesterázy (AChE) a/alebo imunosupresív, pričom bližšie zloženie liečby je opísané v podkapitole 3.2.4.

### 3.2.2. Registrácia technológie (A0020)

Soliris bol registrovaný v EMA 04/2007<sup>7</sup> u pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou; postupne mu bola rozšírená indikácia:

- 09/2011: dospelým a deťom na liečbu atypického hemolyticko-uremického syndrómu (aHUS)
- **06/2017: dospelým na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis (gMG) u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholinovému receptoru (AChR)**
- 07/2019: dospelým na liečbu *neuromyelis optica* a jej spektrum ochorení (*neuromyelis optica* spectrum disorder, NMOSD) u pacientov s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti akvaporínu-4 (anti-aquaporin – 4)

<sup>7</sup> 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.

Soliris je registrovaný pre intravenóznou formu podania pomocou balenia 300 mg ekulizumabu.

EKU získal EMA orphan dezináciu v nasledovných indikáciách:

- Na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie od 10/2003 (EU/3/03/166) – zrušená v 06/2019
- na liečbu atypického hemolyticko-uremického syndrómu od 07/2009 (EU/3/09/653)
- **na liečbu myasténie gravis od 07/2014 (EU/3/14/1304)**
- na liečbu *neuromyelis optica* a jej spektra ochorení od 04/2019 (EU/3/13/1185)

Klinický odborník B uvádza, že z pohľadu neuromuskulárnych ochorení nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

### 3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Ekulizumab je hradený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 6$ , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu.

Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac.

Navrhované indikačné obmedzenie je v súlade s indikačným obmedzením v rozhodnutí o registrácii podľa EMA. Je oproti nemu užšie, nakoľko špecifikuje štádium ochorenia pre ktoré je indikovaný a definuje odpoveď na liečbu.

NIHO navrhuje doplniť indikačné obmedzenie o vymedzenie výhradne pre dospelých pacientov (v súlade s EMA registráciou), o preskripčné obmedzenie a o nutnosť predchádzajúceho schválenia poisťovňou. Zároveň navrhuje definovať refraktérnych pacientov. Aktuálne prebieha kategorizácia lieku Vyvgart (ID konania 29028), ktorého indikácia je natoľko podobná, že z praktického hľadiska považujeme za výhodné pri oboch liekoch zjednotiť definíciu refraktérneho pacienta. Nižšie uvedený návrh bol konzultovaný a odsúhlasený klinickým odborníkom. Klinický odborník navrhol zahrnutie potreby liečbyIVIg alebo PLEX v záchranej alebo udržiavacej liečbe počas posledných 12 mesiacov v definícii refraktérnosti. Nakoľko k oboj typom záchranej terapie dochádza pri zlyhaní terapeutických možností spomenutých v návrhu indikačného obmedzenia, máme za to, že liečby nie je potrebné zmieňovať v indikačnom obmedzení.

NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikácie liečby v indikačných centrách. Podľa odborníkov je liečivo administrované v neuromuskulárnych centrách/ambulanciách, pričom po stabilizácii stavu pacient môže prejsť do rajónneho pracoviska. Podľa odborníka B sa momentálne na Slovensku nachádzajú 3 neuromuskulárne centrá (Bratislava, Martin a Košice). V podaní lieku Vyvgart (ID konania 29028) je uvedené, že hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách 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, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin a v Univerzitnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava.

#### Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO (zmeny sú zvýraznené):

Ekulizumab je hradený **dospelým** pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 6$ , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. **Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:**

- **inhibítormi AchE a kortikosteroidmi a NSI, alebo**
- **Inhibítormi AchE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
- **Inhibítormi AchE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
- **u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.**

- **Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ)**
- **Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.**

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

### 3.2.4. Komparátory (B0001)

NIHO na základe medzinárodných odporúčaní a vyjadrení odborníkov za vhodné komparátory považuje SOC a intravenózne imunoglobulín v udržiavacej liečbe + SOC. PLEX v udržiavacej liečbe + SOC nepovažujeme za vhodný komparátor z dôvodu jej nedostupnosti na Slovensku. Viac je uvedené v diskusii nižšie.

DR za vhodný komparátor považuje štandardnú starostlivosť (SOC, z angl. standard of care), pozostávajúcu z inhibítorov acetylcholinesterázy (AChE) a/alebo IS [7]. Štandardnú starostlivosť mali pacienti v oboch ramenách štúdie (viac v kapitole 4.4.1). V štúdiu bolo povolené PLEX a IVIg u pacientov, u ktorých došlo ku klinickému zhoršeniu [43]. Liečivá a podiely jednotlivých liečob zahrnuté v SOC sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Liečivá a podiely pacientov jednotlivých liekov zahrnuté v SOC podľa DR

Typ liečiva	Liečivo	Podiel pacientov
AChE	Pyridostigmín	94,8 %
	Neostigmín	5,2 %
IS	Azatioprín	54,3 %
	Mykofenolát mofetil	0,0 %
	Cyklosporín	0,6 %
	Hydrokortizón	0,2 %
	Metotrexát	0,0 %
	Cyklofosfamid	4,9 %
	Dexametazón	0,1 %
	Prednizón	39,8 %

Zdroj: [7]

DR vo FER [7] uvádza nasledovnú diskusiu:

- IVIg a PLEX považuje za vhodnú terapiu refraktérnej gMG len ako terapiu pri myastenických krízach a exacerbáciách,
- Cyklofosfamid je spojený s relatívne vysokým rizikom nežiaducich udalostí, preto túto možnosť pokladá za menej využívanú,
- Rituximab na základe klinických štúdií nepokladá za taký účinný u pacientov AbAChR+, ako je u pacientov s MG, ktorí sú pozitívni na protilátky voči MuSK, preto ho eliminuje ako vhodného komparátora.

### Za relevantné komparátory pre hodnotenie považujeme:

Komparátory boli vybrané na základe medzinárodných odporúčaní a po konzultácii s odborníkmi:

#### **SOC (z angl. standard of care) - kombinácia imunosupresívnej liečby a acetylcholinesterázových inhibítorov**

Inhibitory cholinesterázy brzdia enzymatickú hydrolýzu acetylcholínu na nervovosvalovom spojení. Z acetylcholinesterázových inhibítorov sa najčastejšie používa pyridostigmín bromid (Mestion), zriedka neostigmín bromid (Syntostigmin). Acetylcholinesterázové inhibítory sa podávajú v kombinácii s imunosupresívnou terapiou [21]. Dávkovanie inhibítorov acetylcholinesterázy je nasledovné:

- pyridostigmín (liek Meniston): denná dávka v rozsahu 120-1 200 mg, podávaná v opakovaných dávkach 30-180 mg počas celého dňa; u niektorých pacientov môžu byť potrebné vyššie dávky [22];
- neostigmín bromid (liek Syntostigmin): denná dávka max. 150 mg, podávaný v opakovaných dávkach 15 mg každé 3-4 hodiny [23];

Imunosupresívna liečba zahŕňa prednizón (Prednison), azatioprín (Imuran, Imasup, Immunoprin), cyklofosfamid (Endoxan), takrolimus (FK 506), cyklosporín (Sandimmun Neoral, Ciklosporin Mylan) a mykofenolát mofetil (Mykofenolát Mofetil Sandoz). Dávkovanie imunosupresív je nasledovné:

- prednizón (liek Prednison 5 Léčiva): denná dávka v rozsahu 5-7,5 mg, pri chronických ochoreniach nízka dávka do 10 mg denne [24];
- azatioprín (liek Immunoprin 100 mg): úvodná denná dávka 1 – 3 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň v závislosti od klinickej odpovede a hematologickej znášanlivosti, udržiavacia dávka menej ako 1 mg/kg telesnej

hmotnosti/deň do 3 mg/kg/telesnej hmotnosti/deň v závislosti od klinickej odpovede a hematologickej znášanlivosti [25];

- mykofenolát mofetil (liek Myfenax 500 mg): z SPC produktu dávkovanie pri gMG nie je zrejmé, DR odhaduje dávkovanie 2000 mg denne, čo je podľa SPC odporúčaná dávka po transplantácii obličiek [7, 26];
- cyklosporín (liek Cyclosporin Mylan 100 mg): celková denná dávka nesmie prekročiť 5 mg/kg; na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne [27];
- hydrokortizón (liek Hydrocortison VUAB 100 mg): začiatková dávka 100 – 500 mg hydrokortizónu v závislosti od závažnosti stavu pacienta; SPC nešpecifikuje dávku pri udržiavacej liečbe, DR odhaduje dávkovanie 30 mg denne [7,28];
- cyklofosfamid (liek Endoxan 200 mg): denná dávka 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti pri kontinuálnej liečbe [29];  
dexametazón (liek Dexametazón Krka 20 mg): denná dávka 0,5 až 10 mg v závislosti od ochorenia; z SPC produktu dávkovanie pri gMG nie je zrejmé, DR odhaduje dávkovanie 1 mg denne [7,30].

### Intravenózne imunoglobulín v udržiavacej liečbe

IVIg má heterogénny pleiotropný účinok na imunitný systém [31]. Podľa odborníkov sa užíva IVIg 1x za 4-5 týždňov. Odporúčaný je v International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis a ako druhá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. V rámci výzvy č. 1 sme žiadali DR o doplnenie kombinácie IVIg v udržiavacej liečbe + SOC ako komparátor. DR komparátor nedodal, zdôvodnil to tým, že IVIg je na základe vyhlásenia EMA určený na zvládnutie akútnej krízy alebo exacerbácie. Taktiež to odôvodnil vyjadrením klinického odborníka, podľa ktorého neexistujú dostatočné dôkazy o funkčnom zlepšení alebo kortikosteroidoch-šetriacom účinku IVIg, čo znamená, že užívaním EKV je možné znížiť dávky kortikosteroidov bez zhoršenia zdravotného stavu a tým znížiť vedľajšie účinky kortikosteroidov. Odborník tvrdí, že chronická udržiavacia liečba IVIg bola u pacientov neefektívna. S odôvodnením nesúhlasíme, nakoľko užívanie kombinácie IVIg v udržiavacej liečbe s SOC pri liečbe refraktérnej gMG máme potvrdené odborníkmi (viac viď podkapitoly 9.1 a 9.2). Za komparátor je možné považovať aj liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label), pokiaľ je potvrdené jeho používanie v klinickej praxi. Jeho klinické použitie je odôvodnené aj na základe retrospektívnej štúdie s opakovanými meraniami [32] a randomizovanej, kontrolovanej štúdie so simuláciou veľkosti vzorky [33]. Robustnosť klinického dôkazu je teda otázná a zapracovanie tohto komparátora nepovažujeme za nevyhnutné pre stanovenie nákladovej efektivity. Jeho nezpracovanie však považujeme za zdroj neistoty v stanovení veľkosti klinického prínosu.

### Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **Plazmaferéza** je odporúčaná International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis a ako druhá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. Liečebnú metódu nepokladáme za vhodný komparátor z dôvodu ťažkej dostupnosti na Slovensku, na základe čoho predpokladáme nízke zastúpenie pacientov s danou terapiou v klinickej praxi.
- **Rituximab** je odporúčaný v International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis a ako prvá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. Liečivo však nemá EMA registráciu a nie je v tejto indikácii na Slovensku kategorizované. Nakoľko NIHO nedisponuje informáciou, že je rituximab rutinne používaný v uvedenej indikácii nepovažujeme ho za relevantný komparátor.
- **Ravulizumab** je odporúčaný ako prvá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. Liečivo nie je v tejto indikácii na Slovensku kategorizované. Nakoľko NIHO nedisponuje informáciou, že je ravulizumab rutinne používaný v uvedenej indikácii nepovažujeme ho za relevantný komparátor.
- **Efgartigimod** je odporúčaný ako prvá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. Liečivo nie je v tejto indikácii na Slovensku kategorizované. Nakoľko NIHO nedisponuje informáciou, že je efgartigimod rutinne používaný v uvedenej indikácii nepovažujeme ho za relevantný komparátor.
- **Bortezomib** je odporúčaný ako druhá voľba v Nemeckej spoločnosti pre neurológiu. Liečivo však nemá EMA registráciu a nie je v tejto indikácii na Slovensku kategorizované. Nakoľko NIHO nedisponuje informáciou, že je bortezomib rutinne používaný v uvedenej indikácii nepovažujeme ho za relevantný komparátor.

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za liek Soliris 300 mg infúzny koncentrát nasledovne (Tabuľka 4):



Tabuľka 4: Návrh úhrady lieku podaný vo FER držiteľom registrácie

	Soliris 300 mg infúzny koncentrát
Navrhovaná maximálna cena lieku vo verejnej lekárni	3 788,16 €
Žiadaná úhrada	■ €
Výška zľavy	■ %

Zdroj: [7]

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- Z vyjadrenia NICE v 06/2020 vyplýva, že Soliris nehodnotil v danej indikácii, nakoľko DR neplánuje jeho uvedenie na trh v Anglicku.
- V ČR nie je v predmetnej indikácii Soliris hradený. Momentálne (od 03/2023) prebieha konanie o stanovenie podmienok úhrady liečivého prípravku Soliris v danej indikácii pod spisovou značkou SUKLS82811/2023.

Na Slovensku je aktuálne registrovaný Soliris 300 mg infúzny koncentrát. V minulosti (02/2018) sa pokúšal DR o kategorizáciu lieku (ID 13049) v indikáciách: Soliris na liečbu PNH a aHUS. Žiadosť bola zamietnutá z dôvodu, že DR nepredložil farmako-ekonomický rozbor.

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos EKU na základe výsledkov zo štúdií C08-001, ECU-MG-301 a jej pokračovania ECU-MG-302. Očakáva zníženie počtu exacerbácií, použitia záchranej liečby a hospitalizácií. Taktiež predpokladá zlepšenie fyzického stavu, svalovej sily a únavy, zlepšenie klinických parametrov a zlepšenie kvality života.

Odborník A uvádza, že za klinicky významnú odpoveď pokladá zníženie relapsov ochorenia a zlepšenie kvality života pacientov. Odborník B uvádza ako relevantné klinické ukazovatele stabilizáciu stavu pacienta a zlepšenie klinického stavu. Upresňuje, že vo všetkých štúdiách týkajúcich sa liečby MG je za klinicky významnú odpoveď považované zlepšenie v skóre MG-ADL (Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living) o 2 body a viac. Dodáva, že pre pacienta nie je relevantné až tak klinické zlepšenie ako markantné zlepšenie ukazovateľov kvality života a bežných denných aktivít pacienta (hodnotené najmä dotazníkom MG-ADL). Predpokladá, že liečivo má prínos u pacientov, ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu (napriek liečbe jedným alebo viacerými imunosupresívnymi liečivami v dostatočne dlhom trvaní (súhrnne 1 rok) a v adekvátnej dávke sa nedosiahne MG ADL skóre 5 a menej bodov, prípadne sa opakujú exacerbácie stavu), majú závažné nežiaduce účinky pri konvenčnej terapii a kortikoid-dependentní pacienti, ktorí majú exacerbáciu pri znížení dávok kortikoidov.

## 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

**V štúdií REGAIN porovnávajúcej kombináciu liečiv EKU+SOC voči SOC boli dosiahnuté nasledujúce výsledky:**

- **Hodnotená štúdia nesledovala mortalitu ako ukazovateľ.** Počas štúdie nezomrel žiadny pacient.
- **EKU viedol k štatisticky významnému rozdielu v zmene MG-ADL hodnôt oproti východiskovej hodnote medzi ramenami** (v ramene s EKU nastal pokles -4,1, v ramene s placebom -2,3; rozdiel medzi ramenami -1,8; 95 % CI -3,2 až -0,5; p=0,0077). MG-ADL je dotazník vyplňaný pacientom, ktorý vyhodnocuje vplyv MG na každodenné funkcie. V dotazníku je možné dosiahnuť najviac 24 bodov, čo predstavuje najhorší výstup. V štúdií bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 3 body, v klinickej praxi sa za ňu považuje zlepšenie o 2 body. Celkovo nastal pokles o viac ako 3 body u 59,7 % pacientov v ramene s EKU a 39,7 % v ramene s placebom (rozdiel 20,0; 95 % CI 2,8 až 39,7; p=0,0229).
- **V parametri QMG dosiahol EKU štatisticky významný rozdiel v poklese oproti východiskovej hodnote medzi skupinami** (v ramene s EKU nastal pokles -4,6, v ramene s placebom -1,7; rozdiel medzi skupinami -2,9; 95 % CI -4,6 až -1,2; p=0,0007). QMG je dotazník vyplňaný lekárom, ktorý vyhodnocuje svalovú silu. V dotazníku je možné dosiahnuť najviac 39 bodov, čo predstavuje najhorší výstup. V štúdií bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 5 bodov, v klinickej praxi o 2-3 body. Celkovo nastal pokles o viac ako 5 bodov u 45,2 % pacientov v ramene s EKU a 19 % v ramene s placebom (rozdiel 26,2; 95 % CI 10,4 až 41,8; p=0,0018).
- **Pacienti dosiahli štatisticky významné zlepšenie v parametri kvalita života v poklese skóre MG-QoL15** (dotazník kvality života pri myasténii gravis) **oproti východiskovej hodnote medzi ramenami** (v ramene s EKU nastal pokles -13,8, v ramene s placebom -6,7; rozdiel medzi ramenami -7,1; 95 % CI -11,3 až -3,0; p=0,0009).
- **Celková tolerovateľnosť liečby EKU bola dobrá.** Závažnú nežiaducu udalosť malo celkovo 15 % pacientov v ramene s EKU a 29 % pacientov v ramene s placebom. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli bolesť hlavy (18 % pacientov), infekcia horných dýchacích ciest (18 % pacientov) a nazofaryngitída (15 % pacientov). V rámci pokračujúcej štúdie ECU-MG-302 patrili medzi najčastejšie nežiaduce udalosti dokopy v oboch ramenách bolesť hlavy (37,6 %), nazofaryngitída (31,6 %), hnačka (23,1 %) a infekcia horných dýchacích ciest (23,1 %).

**Neistotou je chýbajúce porovnanie kombinácie EKU+SOC voči komparátoru IVIG v udržiavacej liečbe + SOC.** Nakoľko DR nepredložil porovnanie s komparátorom, klinický prínos EKU+SOC voči tomuto komparátoru nebol dokázaný a kvôli chýbajúcemu porovnaniu ho nie je možné určiť.

## 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.

#### Morbidity

**MG-ADL** (škála denných aktivít, z angl. Activities of Daily Living Profile). Dotazník vyplňaný pacientom. Stupnica hodnotí vplyv MG na každodenné funkcie (viď Tabuľka 5). Pacient vyhodnocuje svoje symptómy počas predchádzajúceho týždňa a vplyv MG na rôzne aspekty života (reč, prežívanie, prehltanie, dýchanie, umývanie zubov a česanie vlasov, vstávanie zo stoličky, dvojité videnie, ovisnutie viečka). Tieto aspekty hodnotí na škále od 0-3, čiže najväčšie skóre môže byť 24 bodov, čo predstavuje najhorší výstup [34]. Myasthenia gravis Foundation of America popisuje klinický prínos už v zlepšení o 2 body [35]. V štúdiu REGAIN bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 3 body [36].

Tabuľka 5: MG-ADL škála

Stupeň	0	1	2	3	Skóre
Reč	Normálne	Intermitentné zhoršenie artikulácie alebo nosová reč	Konštantné zhoršenie artikulácie alebo nosová reč, ale s porozumením, čo dotýčny hovorí	Namáhavé porozumenie reči dotýčného	
Prežívanie	Normálne	Únava pri tuhých sústach	Únava pri mäkkých sústach	Sonda	
Prehltanie	Normálne	Zriedkavé epizódy dusenia sa	Časté dusenie si vyžadujúce zmeny v stravovaní	Sonda	
Dýchanie	Normálne	Dýchavičnosť pri námahe	Dýchavičnosť v klude	Závislosť na ventilácii	
Schopnosť čistiť zuby a česať vlasy	Normálne	Extra úsilie, bez potreby odpočinku	Potreba prestávok	Neschopnosť vykonávať funkcie	
Vstávanie zo stoličky	Normálne	Mierne, niekedy používa ruky	Stredné, vždy používa ruky	Ťažké, potrebuje pomoc	
Dvojité videnie	Normálne	Áno, ale nie denne	Denne, ale nie trvalo	Trvalo	
Pokles viečka	Normálne	Áno, ale nie denne	Denne, ale nie trvalo	Trvalo	
Celkové skóre =					

Zdroj: [34]

**QMG** (kvantitatívny skórovací systém, z angl. Quantitative MG Scoring System) je dotazník vyplňaný lekárom. Bodovací systém QMG je objektívne hodnotenie svalovej sily na základe kvantitatívneho testovania svalových skupín. Formulár má celkovo 13 položiek zameraných na najčastejšie myastenické symptómy (dvojité videnie, ptóza, zavretie očí, prehltanie, hlasitá reč, rozpaženie pravej a ľavej hornej končatiny, hodnoty úsilnej vitálnej kapacity pľúc, stisk pravej a ľavej hornej končatiny, zdvíhanie hlavy, zdvih pravej a ľavej dolnej končatiny). Hodnotené sú na škále od 0-3, čiže najväčšie skóre môže byť 39 bodov, čo predstavuje najhorší výstup [35,37]. Myasthenia gravis Foundation of America popisuje klinický prínos v zlepšení o 2-3 body [35]. V štúdiu REGAIN bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 5 bodov [36].

### Kvalita života

Kvalita života meraná pomocou dotazníka MG-QoL15.

MG-QoL15 je dotazník s 15 položkami ohľadom kvality života pri MG. Tieto aspekty hodnotí na škále od 0-4, pričom vyššie skóre naznačuje väčší vplyv choroby na kvalitu života. Najväčšie skóre môže byť 60 bodov, čo predstavuje najhorší výstup.

### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Vyhľadávanie v medicínskych databázach bolo založené na kritériách definovaných v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie s publikovanými výsledkami u dospelých pacientov s refraktérnou gMG, u ktorých bol podávaný EKU a niektorý z komparátorov. Boli nájdené 3 klinické štúdie, z ktorých boli dve vylúčené: štúdia NCT03759366, pretože sa zaoberala liečbou juvenilných pacientov a štúdia NCT00727194 (C08-001), napriek tomu, že ju DR predložil v klinickom dôkaze, pretože je to štúdia fázy II. Štúdiu fázy II by sme akceptovali v prípade, ak by nebola dostupná relevantná štúdia fázy III, prípadne sa ich výsledky poolovali vo farmako-ekonomickom modeli. Identifikovaná bola na základe definovaných kritérií jedna relevantná klinická štúdia, uvedená v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií účinnosti intervencie

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01997229	REGAIN, ECU-MG-301	EKU	placebo	125	06/2016

Zdroj: [38]

### Popis klinickej štúdie

#### Základná charakteristika štúdie:

Štúdia REGAIN (NCT01997229, ECU-MG-301) bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s jedným intervenčným ramenom a jedným ramenom s placebom (PCB). Pacienti v oboch ramenách užívali počas celej štúdie stabilnú imunosupresívnu liečbu [40]. V intervenčnom ramene bol podávaný EKU intravenózne v dávkach: počas iniciačnej fázy trvajúcej 4 týždne v dávke 900 mg a počas udržiavacej fázy trvajúcej od 4. do 26. týždňa dávku 1 200 mg každé 2 týždne. Hlavným ukazovateľom bola stupnica MG-ADL [7,38].

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Alexion Pharma GmbH (AstraZeneca Rare Disease).

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Inklúzne kritériá [7,38,39]:

- pacienti nad 18 rokov
- diagnostikovaná MG v štádiu II-IV
- pozitívny serologický test na protilátky voči acetylcholínovému receptoru
- MG-ADL skóre  $\geq 6$
- zlyhanie liečba aspoň 2 imunosupresívnymi liečivami alebo zlyhanie liečby 1 imunosupresívnym liečivom a zároveň pacienti vyžadujú chronickú plazmaferézu/IVIg

Pacienti museli byť 2 týždne pred začatím štúdie očkovaní proti *Neisseria meningitidis*.

Exklúzne kritériá [7,38]:

- Pacienti, ktorí mali v minulosti tymóm
- absolvovanie tymektómie do 12 mesiacov pred začatím štúdie
- užívanie rituximabu do 6 mesiacov a/alebo IVIg, prípadne PLEX do 4 týždňov pred začatím štúdie
- nevyriešená meningokoková infekcia

#### Opis populácie zo štúdie.

V štúdi REGAIN bol priemerný vek pacientov v čase prvej dávky lieku 47,5 roka v skupine s EKU a 46,9 roka v skupine s PCB. Zastúpenie žien bolo 66 % v ramene s EKU a 65 % v ramene s PCB [40].

## Čas analýzy dát

Údaje použité v analýze morbidity pochádzajú z obdobia od začiatku štúdie do 02/2016 (skrining pacientov medzi 04/2014-02/2016). Dĺžka liečby v štúdiu bola 26 týždňov [40].

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001)

Hodnotená štúdia nesledovala mortalitu ako ukazovateľ. Počas štúdie nezomrel žiadny pacient [41].

#### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

##### MG-ADL

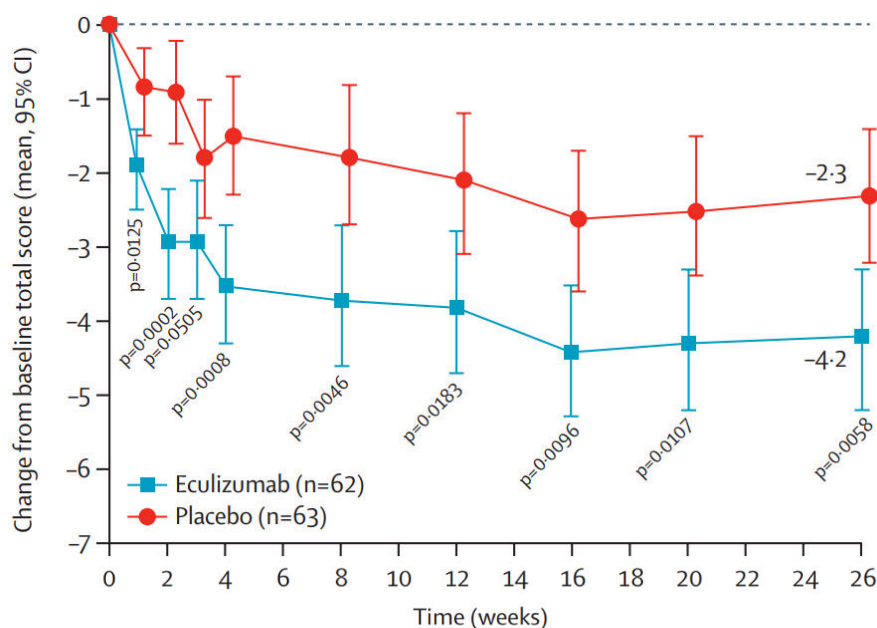
V ramene s EKU došlo v skupine pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention-to-treat) v čase ukončenia štúdie REGAIN k zníženiu hodnôt MG-ADL oproti východiskovej hodnote priemerne o 4,1 a v ramene s PCB o 2,3, pričom takýto rozdiel je štatisticky signifikantný (-1,8; 95 % CI -3,2 až -0,5; p=0,0077). Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli pokles hodnoty MG-ADL aspoň o 3 body, je štatisticky signifikantne vyššie v ramene s EKU oproti ramenu s PCB (59,7 % vs. 39,7 %) (20,0; 95 % CI 2,8 až 39,7; p=0,0229) [40]. Výsledky sú zobrazené v tabuľke a na obrázku nižšie (viď Tabuľka 7, Obrázok 1).

Tabuľka 7: Výsledky parametra MG-ADL v ramene s intervenciou a placebom

REGAIN	Ekulizumab (n=62)	Placebo (n=63)
Dĺžka liečby	26 týždňov	26 týždňov
Priemerný rozdiel MG-ADL oproti východiskovej hodnote (priemer (±stredná chyba priemeru))	-4,1 (±0,5)	-2,3 (±0,5)
Rozdiel medzi ramenami	-1,8 (95 % CI -3,2 až -0,5; p=0,0077)	
Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli pokles hodnoty MG-ADL aspoň o 3 body (počet (%))	37 (59,7 %)	25 (39,7 %)
Rozdiel v zastúpení pacientov	20,0 (95 % CI 2,8 až 39,7; p=0,0229)	

Zdroj: [40,43]

Obrázok 1: Výsledky parametra MG-ADL v štúdiu REGAIN



Zdroj: [40,43]

## QMG

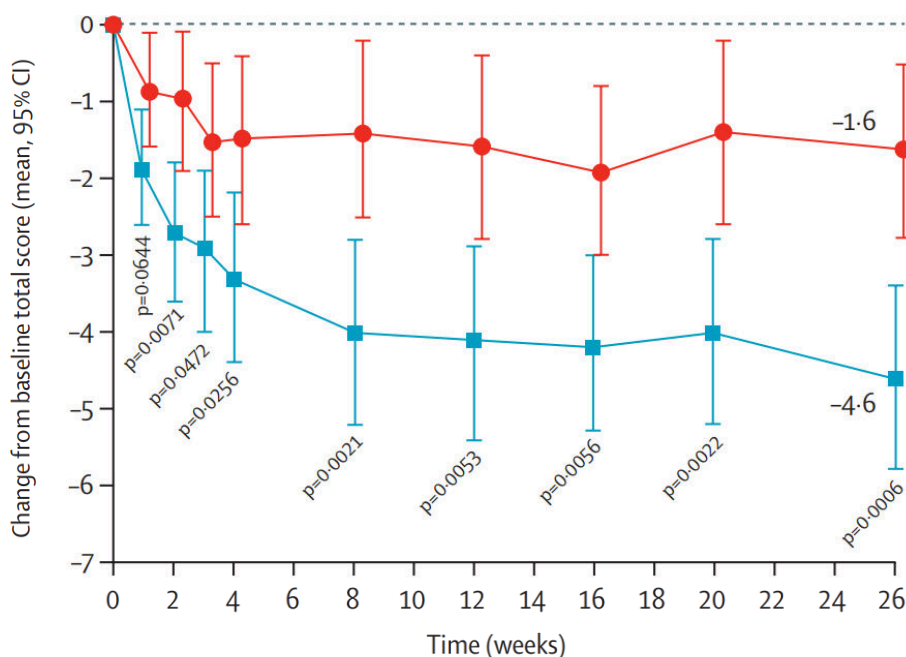
V ramene s EKU došlo v skupine pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention-to-treat) v čase ukončenia štúdie REGAIN k zníženiu hodnôt QMG priemerne o 4,6 oproti východiskovej hodnote a v ramene s PCB o 1,7, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel (-2,9; 95 % CI -4,6 až -1,2;  $p=0,0007$ ). Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli pokles hodnoty QMG aspoň o 5 bodov, je 45,2 % v ramene s EKU a 19 % v skupine s PCB (26,2; 95 % CI 10,4 až 41,8;  $p=0,0018$ ), čo predstavuje štatisticky významný rozdiel [40]. Výsledky sú zobrazené v tabuľke a na obrázku nižšie (viď Tabuľka 8, Obrázok 2).

Tabuľka 8: Výsledky parametra QMG v ramene s intervenciou a placebom

REGAIN	Ekulizumab (n=62)	Placebo (n=63)
Dĺžka liečby	26 týždňov	26 týždňov
Priemerný rozdiel QMG oproti východiskovej hodnote (priemer $\pm$ stredná chyba priemeru)	-4,6 (0,6)	-1,7 (0,6)
Rozdiel medzi ramenami	-2,9 (95 % CI -4,6 až -1,2; $p=0,0007$ )	
Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli pokles hodnoty QMG aspoň o 5 bodov (počet (%))	28 (45,2 %)	12 (19,0 %)
Rozdiel v zastúpení pacientov	26,2 (95 % CI 10,4 až 41,8; $p=0,0018$ )	

Zdroj: [40,43]

Obrázok 2: Výsledky parametra QMG v štúdiu REGAIN



Zdroj: [40]

## Kvalita života (D0012, D0013)

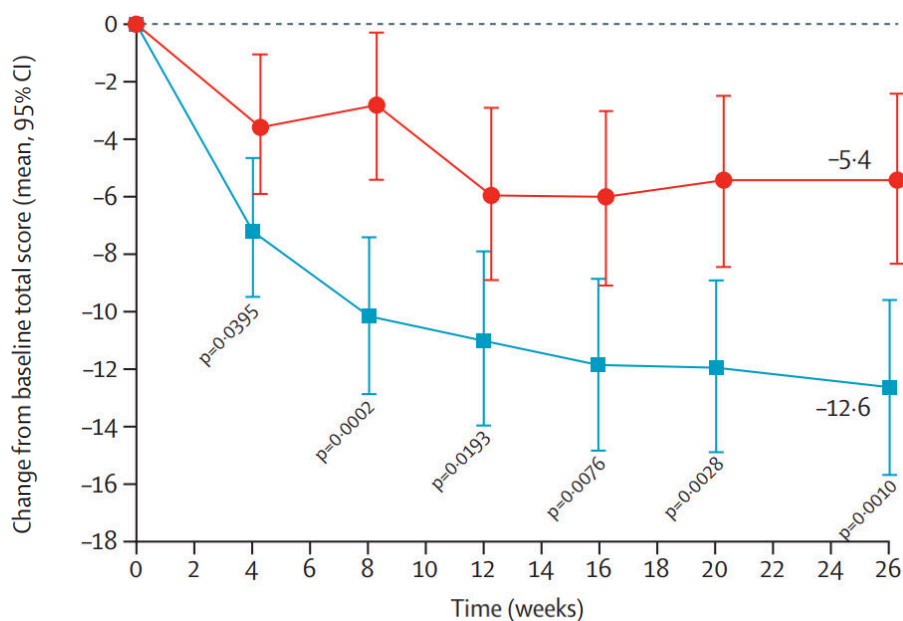
V ramene s EKU došlo v skupine pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention-to-treat) v čase ukončenia štúdie REGAIN k zníženiu oproti východiskovej hodnote priemerne o 13,8 a v ramene s PCB o 6,7, pričom takýto výsledok je štatisticky významný (-7,1; 95 % CI -11,3 až -3,0;  $p=0,0009$ ). Výsledky sú zobrazené v tabuľke a na obrázku nižšie (viď Tabuľka 9, Obrázok 3).

Tabuľka 9: Výsledky parametra MG-QoL15 v ramene s intervenciou a placebom

REGAIN	Ekulizumab (n=62)	Placebo (n=63)
Dĺžka liečby	26 týždňov	26 týždňov
Priemerný rozdiel MG-QoL15 oproti východiskovej hodnote (priemer (±stredná chyba priemeru))	-13,8 (1,6)	-6,7 (1,6)
Rozdiel medzi ramenami	-7,1 (95 % CI -11,3 až -3,0; p=0,0009)	

Zdroj: [40]

Obrázok 3: Výsledky parametra MG-QoL15 v štúdiu REGAIN



Zdroj: [40]

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

#### 4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť EKU v porovnaní s PCB bola hodnotená na základe 2 klinických štúdií, uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Opis klinickej štúdie REGAIN sa nachádza v podkapitole 4.2.2.

Tabuľka 10: Prehľad relevantných klinických štúdií bezpečnosti intervencie

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02301624	ECU-MG-302	EKU	PCB/EKU	117	01/2019
NCT01997229	REGAIN, ECU-MG-301	EKU	PCB	125	06/2016

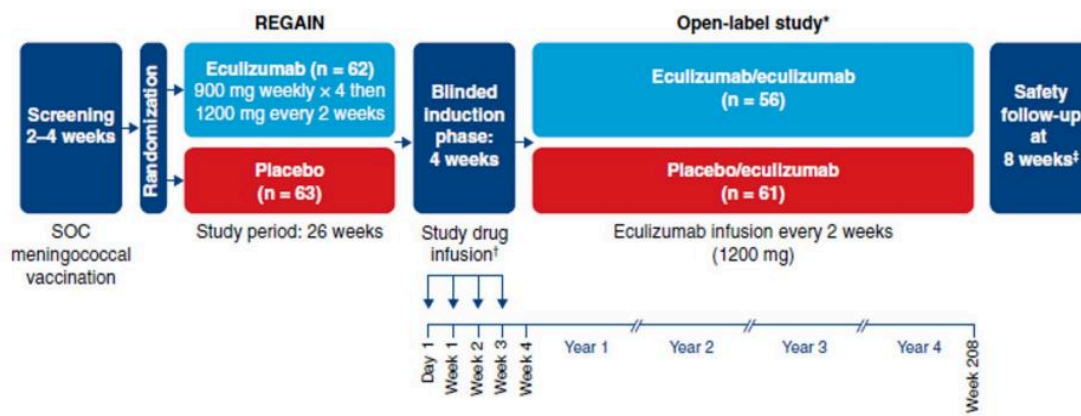
Zdroj: [38,42]

### Základná charakteristika štúdie:

Štúdia ECU-MG-302 je pokračovaním štúdie REGAIN (v štúdiu pokračovalo 73 % pacientov zo štúdie REGAIN). Je to otvorená štúdia fázy III s jedným intervenčným ramenom a jedným ramenom s PCB/EKU. Intervenčné rameno v tejto štúdiu bolo pokračovaním intervenčného ramena v štúdiu REGAIN (EKU/EKU). Štúdia sa skladala z dvoch častí: iniciačnej, ktorá bola zaslepená a udržiavacej, ktorá bola otvorená. V iniciačnej, zaslepenej fáze štúdie pacienti dostávali EKU v dávke 1 200 mg v deň 1 a v týždni 2 a PCB v týždni 1 a v týždni 3. V udržiavacej otvorenej fáze prijímali EKU v dávke 1 200 mg každé 2 týždne počas 4 rokov, so začiatkom v týždni 4. Rameno s PCB/EKU bolo pokračovaním ramena s PCB zo štúdie REGAIN (PCB/EKU). Počas zaslepenej, iniciačnej fázy pacienti prijímali ekulizumab a PCB (3 injekčné liekovky ekulizumabu (900 mg) + 1 injekčná liekovka PCB (0 mg)) v deň 1 a týždeň 1 až 3. V udržiavacej otvorenej fáze prijímali EKU v dávke 1 200 mg každé 2 týždne počas 4 rokov. Hlavným ukazovateľom bolo sledovanie nežiaducich udalostí. Obrázok 4 ukazuje dizajn štúdie REGAIN a pokračujúcej štúdie ECU-MG-302.

Štúdia boli sponzorovaná spoločnosťou Alexion Pharma GmbH (AstraZeneca Rare Disease).

Obrázok 4: Dizajn štúdie REGAIN a pokračujúcej štúdie ECU-MG-302



Zdroj: [7]

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do pokračujúcej štúdie ECU-MG-302 boli zaradení pacienti, ktorí ukončili štúdiu REGAIN.

Z pokračujúcej štúdie ECU-MG-302 boli vyradení pacienti, ktorí nedokončili štúdiu REGAIN.

### Opis populácie zo štúdie.

V pokračujúcej štúdiu ECU-MG-302 bol priemerný vek pacientov 47,2 roka v skupine s EKU a 47,5 v skupine s PCB. Zastúpenie žien bolo 67,9 % v ramene s EKU a 67,2 % v ramene s PCB. Po ukončení štúdie REGAIN pokračovalo do štúdie 117 pacientov zo 118.

### Čas analýzy dát

V pokračujúcej štúdiu ECU-MG-302 bola maximálna dĺžka štúdie 4 roky (cut-off 01/2019). Medián dĺžky liečby EKU bol 22,7 mesiacov (1 deň-37,3 mesiaca) [36].

### 4.3.3. Výsledky

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky štúdie REGAIN po 26. týždni (po ukončení štúdie) [7,40]:

- V priebehu štúdie nebolo zaznamenané žiadne úmrtie.
- K hospitalizácii došlo u 15 % pacientov v ramene s EKU a 29 % pacientov v ramene s PCB.
- K exacerbáciám došlo u 10 % pacientov v ramene s EKU a u 24 % pacientov v ramene s PCB.
- K myastenickej kríze došlo u jedného pacienta v ramene s EKU, ktorý nevykazoval klinickú odpoveď na liečbu a u žiadneho pacienta v ramene s PCB.



- K ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich udalostí došlo u 6 % pacientov v ramene s EKU a u žiadneho pacienta v ramene s PCB.
- Závažnú nežiaducu udalosť malo celkovo 15 % pacientov v ramene s EKU a 29 % pacientov v ramene s PCB. Najčastejšími nežiadúcimi udalosťami boli bolesť hlavy (18 % pacientov), infekcia horných dýchacích ciest (18 % pacientov) a nazofaryngitída (15 % pacientov).
- Prehľad nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli u  $\geq 10$  % pacientov, je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii REGAIN

Najčastejšie nežiaduce udalosti ( $\geq 10$ % pacientov)	Ekulizumab (n=62)	Placebo (n=63)
Bolesť hlavy	10 (16 %)	12 (19 %)
Infekcia horných dýchacích ciest	10 (16 %)	12 (19 %)
Nazofaryngitída	9 (15 %)	10 (16 %)
Nevola	8 (13 %)	9 (14 %)
Hnačka	8 (13 %)	8 (13 %)
Zhoršenie MG	6 (10 %)	11 (17 %)

Zdroj: [7]

Výsledky pokračovania štúdie REGAIN (ECU-MG-302) [41]:

- V čase ukončenia pokračujúcej štúdie ECU-MG-302 došlo k 3 úmrtiam, ktoré sa všetky považovali za pravdepodobne asociované s komorbiditami.
- K exacerbácii (vrátane myastenickej krízy) došlo u 29 pacientov.
- K myastenickej kríze došlo u 3 pacientov, čo viedlo k ukončeniu liečby u 2 z nich.
- K ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich udalostí došlo u 7 pacientov (11 pacientov dokopy počas REGAIN a pokračujúcej štúdie)
- Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli bolesť hlavy (37,6 % pacientov), nazofaryngitída (31,6 % pacientov), hnačka (23,1 % pacientov) a infekcia horných dýchacích ciest (23,1 % pacientov).
- Prehľad nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli u  $\geq 10$  % pacientov, je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii ECU-MG-302

Najčastejšie nežiaduce udalosti ( $\geq 10$ % pacientov)	Ekulizumab/ ekulizumab a placebo/ekulizumab
Bolesť hlavy	44 (37,6 %)
Nazofaryngitída	37 (31,6 %)
Hnačka	27 (23,1 %)
Infekcia horných dýchacích ciest	27 (23,1 %)
Zhoršenie MG	23 (19,7 %)
Artralgia (bolesť kĺbov)	22 (18,8 %)
Nevola	21 (17,9 %)
Bolesť v končatine	18 (15,4 %)
Kašeľ	17 (14,5 %)
Únava	17 (14,5 %)
Infekcia močových ciest	17 (14,5 %)
Chrípka	16 (13,7 %)
Gastroenteritída	14 (12,0 %)
Bronchitída	13 (11,1 %)
Horúčka	13 (11,1 %)
Pád	12 (10,3 %)

Zdroj: [36]

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

Soliris musí podávať zdravotnícky pracovník pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo neurologickými zápalovými poruchami. Liek Soliris sa musí podávať vo forme intravenózneho infúzie (nesmie sa podávať vo forme injekcie) a je potrebné pacienta sledovať hodinu po podaní infúzie [20]. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

Liek Soliris je spojený s vyšším rizikom výskytu meningokokovej infekcie a iných infekcií. Administrácia infúzie môže vyvolať reakciu na infúziu. Očkovanie môže viesť k alergickej reakcii alebo precitlivenosti [20].

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Hodnotená štúdia REGAIN nesledovala mortalitu ako ukazovateľ. Počas štúdie nezomrel žiadny pacient. V štúdií REGAIN kombinácia liečiv EKU+SOC viedla k štatisticky signifikantnému rozdielu v zmene MG-ADL hodnôt oproti východiskovej hodnote medzi ramenami (v ramene s EKU nastal pokles -4,1, v ramene s PCB -2,3; rozdiel medzi ramenami -1,8; 95 % CI -3,2 až -0,5;  $p=0,0077$ ). V štúdií bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 3 body, v klinickej praxi sa za ňu považuje zlepšenie o 2 body. Celkovo nastal pokles o viac ako 3 body u 59,7 % pacientov v ramene s EKU a 39,7 % v ramene s PCB (rozdiel 20,0; 95 % CI 2,8 až 39,7;  $p=0,0229$ ). V parametri QMG dosiahol EKU štatisticky signifikantný rozdiel v poklese oproti východiskovej hodnote medzi skupinami (v ramene s EKU nastal pokles -4,6, v ramene s PCB -1,7; rozdiel medzi skupinami -2,9; 95 % CI -4,6 až -1,2;  $p=0,0007$ ). V štúdií bola pozitívna odpoveď na liečbu definovaná ako zlepšenie aspoň o 5 bodov, v klinickej praxi o 2-3 body. Celkovo nastal pokles o viac ako 5 bodov u 45,2 % pacientov v ramene s EKU a 19 % v ramene s PCB (rozdiel 26,2; 95 % CI 10,4 až 41,8;  $p=0,0018$ ). Pacienti dosiahli štatisticky signifikantné zlepšenie v parametri kvalita života v poklese skóre MG-QoL15 (dotazník kvality života pri myasténii gravis) oproti východiskovej hodnote medzi ramenami (v ramene s EKU nastal pokles -13,8, v ramene s PCB -6,7; rozdiel medzi ramenami -7,1; 95 % CI -11,3 až -3,0;  $p=0,0009$ ).

Škály MG-ADL a QMG boli sledované aj v pokračujúcej otvorenej štúdií ECU-MG-302, kde pacienti, ktorí boli v štúdií REGAIN v ramene s EKU, pokračovali v liečbe (EKU/EKU) a pacienti, ktorí boli v ramene s PCB, začali liečbu EKU (PCB/EKU). Pacienti dosiahli nasledujúce výsledky:

- V ramene EKU/EKU pacienti nemali hodnoty MG-ADL a QMG štatisticky signifikantne zmenené oproti hodnotám dosiahnutým v rámci štúdie REGAIN.
- V ramene PCB/EKU dosiahli pacienti štatisticky signifikantné zlepšenie hodnôt MG-ADL a QMG počas prvých 3 mesiacov, ktoré zostalo stabilné počas nasledujúcich 30 mesiacov. Štatisticky signifikantné zlepšenie hodnôt nastalo najmä v prvom týždni (MG-ADL zmena oproti východiskovej hodnote -1,6; QMG zmena oproti východiskovej hodnote -3,0), pričom v 30. mesiaci dosiahli zlepšenie o -3,8 bodu na škále MG-ADL (presné hodnoty QMG autori nereportujú).

Bezpečnosť liečby bola sledovaná v dvoch štúdiách: REGAIN a pokračujúcej štúdií ECU-MG-302, kde prijímali pacienti EKU v oboch ramenách. Celková tolerovateľnosť liečby bola dobrá. Najčastejšími nežiadúcimi udalosťami boli bolesť hlavy, infekcia horných dýchacích ciest, hnačka a nazofaryngitída. V štúdií REGAIN došlo k exacerbáciám u 10 % pacientov v ramene s EKU a u 24 % pacientov v ramene s PCB, z toho iba u 1 pacienta v ramene s EKU došlo k myastenickej kríze. V pokračovaní štúdie došlo k exacerbáciám (vrátane myastenických kríz) celkovo u 29 pacientov.

Pacienti v REGAIN mali počas celej štúdie stabilnú imunosupresívnu liečbu [40]. 78 % pacientov užívalo súbežne kortikosteroidy a viac ako 80 % užívalo iné imunosupresívne terapie počas štúdie. Medzi povolené liečby patrili cholinesterázové inhibítory, imunosupresívne liečby (vrátane kortikosteroidov, azatioprínu, mykofenolát mofetilu, metotrexátu, takrolimu, cyklosporínu a cyklofosdamidu). Všetci pacienti pokračovali v ich paliatívnej a podpornej liečbe bez obmedzenia. V štúdií nebolo povolené zmeniť dávkovanie orálnych kortikosteroidov, pokiaľ to nebolo nevyhnutné. Taktiež nebolo možné zmeniť dávkovanie iných imunosupresív, pokiaľ to nepovolil sponzor štúdie. PLEX a IVIg boli povolené u pacientov, u ktorých došlo ku klinickému zhoršeniu podľa protokolu štúdie. Pokiaľ boli užívané ako záchranná terapia, ekulizumab/placebo boli administrované do 60 minút po ukončení PLEX/IVIg. Jediným nepovoleným liečivom užívaným súbežne ekulizumabom/placebom počas štúdie bol rituximab [43].

## 4.4.2. Validita klinických dát

### Interná validita

#### Klinická štúdia REGAIN

Randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu REGAIN považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu EKU voči PCB. Stotožňujeme sa s názorom CADTH [43], že boli použité vhodné randomizačné metódy a zaslepenie. Iba jeden pacient v skupine s EKU bol nezaslepený kvôli prítomnosti myastenickej krízy. Okrem toho z hodnotenia CADTH vychádzajú nasledovné body:

- Populácia vybraná pre danú štúdiu bola adekvátna, rozdiely v charakteristikách v populácii neboli klinicky významné.
- Odchýlky od protokolu sa vyskytli celkovo u 62 pacientov (60,3 % v ramene s EKU a 38,1 % v ramene s PCB). Zahŕňajú malé odchýlky od procesov (správy o bezpečnosti, informovaný súhlas) aj väčšie odchýlky od procesov. Celkovo 15 pacientov s väčšími odchýlkami od protokolu boli vyradení z výsledkov (8 pacientov v ramene s EKU a 7 pacientov v ramene s PCB). Najčastejším dôvodom vyradenia bola nestabilná dávka imunosupresívnej terapie v čase náboru pacientov do štúdie alebo zmena dávkovania počas štúdie (7 pacientov v ramene s EKU a 5 pacientov v ramene s PCB). Celkový počet odchýlok od protokolu bol pomerne vysoký a vyšší v ramene s EKU než v ramene s PCB, čo nie je považované neoptimálne a môže ovplyvniť kvalitu dát. Analýzu primárnych aj sekundárnych ukazovateľov v štúdiu u pacientov, ktorí išli podľa protokolu štúdie, nemáme k dispozícii.
- Zvolené ukazovatele sú vhodné na preukázanie klinickej účinnosti a metódy použité na vyhodnotenie ukazovateľov boli vhodné a validované. CADTH konštatovali nízke riziko bias v reportovaných výsledkoch.
- Analýzy senzitivity vykonané v CADTH, ktoré skúmali menej konzervatívne scenáre pre ukazovateľ MG-ADL, preukázali štatistickú signifikanciu v prospech EKU, hoci žiadny z nich nepreukázal klinickú signifikanciu (zlepšenie celkového skóre o aspoň 2 body). Na základe takýchto výsledkov CADTH konštatuje neistotu v klinickom prínose, nakoľko výsledky sú citlivé na zvolenú štatistickú metódu. Zároveň konštatovali veľký rozptyl smerodajnej odchýlky, ktorý naznačuje podstatné rozdiely v údajoch medzi pacientami, pričom pri necenzúrovanej populácii takýto rozptyl nenastal.

#### Klinická štúdia ECU-MG-302 (pokračovanie štúdie REGAIN)

Stotožňujeme sa s názorom CADTH [43], že klinická štúdia ECU-MG-302 bola limitovaná tým, že bola otvorená a nemala komparatívny charakter. Počas štúdie mohli pacienti upravovať sprievodné terapie, vrátane ukončenia užívania imunosupresívnej liečby, vrátane kortikosteroidov a acetylcholinesterázových inhibítorov, čo môže ovplyvniť efektívnosť EKU.

### Externá validita

#### Klinická štúdia REGAIN

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Pri posudzovaní sa NIHO opieral o hodnotenie CADTH [43], pričom boli identifikované viaceré neistoty a nedostatky:

- Nedostatkom je malá vzorka pacientov, na ktorých bol liek skúmaný.
- Nedostatkom je nezahrnutie pacientov s tymómom a s absolvovanou tymektómiou do 12 mesiacov. Odborníci potvrdili CADTH-u, že by takýchto pacientov liečili EKU, preto toto exklúzne kritérium neodráža klinickú prax. Okrem toho, medzinárodné odporúčania [6,18,19] odporúčajú tymektómiu v prvých líniách liečby (viac viď podkapitola 3.1.2), preto je pravdepodobné, že takýchto pacientov bude v klinickej praxi pribúdať.
- Komisia CADTH sa domnieva, že by mala byť viac skúmaná bezpečnosť kombinácie IVIg a EKU, pretože je možné, že IVIg znižuje hladiny EKU a liečba obomi liečivami simultánne môže zvýšiť riziko trombózy.
- V CADTH odborníci konzultovali, či má byť účinok liečby definovaný znížením MG-ADL skóre o 2 alebo 3 body. Na základe medzinárodných odporúčaní by mal byť minimálny klinicky relevantný rozdiel zaznamenaný ako pokles o viac ako 2 body, kým v štúdiu REGAIN je definovaný ako pokles o viac ako 3 body. Vo finálnom indikačnom obmedzení je pokračovanie na liečbe podmienené zlepšením MG-ADL aspoň o 3 body (a zároveň zlepšením QMG aspoň o 5-bodov) po 6 mesiacoch od začatia liečby.
- Štúdia REGAIN nebola dostatočne dlhá na posúdenie dlhodobej bezpečnosti liečby (dĺžka štúdie 26 týždňov).

### Klinická štúdia ECU-MG-302 (pokračovanie štúdie REGAIN)

Stotožňujeme sa s názorom CADTH [43] s názorom, že štúdia REGAIN nebola dostatočne dlhá na posúdenie dlhodobej bezpečnosti liečby. Avšak, štúdia ECU-MG-302 v trvaní 4 roky môže bližšie odrážať klinickú prax.

Porovnanie ECU+SOC voči komparátoru IVIg v udržiavacej liečbe + SOC nebolo predložené – prínos voči tomuto komparátoru nebol dokázaný a kvôli chýbajúcemu porovnaniu ho nie je možné určiť.

#### **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 v komparátoroch, viď tabuľka nižšie (Tabuľka 13).

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

Tabuľka 13: Rozdiely v PICO medzi projektovým protokolom a NIHO hodnotením

	Projektový protokol	NIHO hodnotenie
Intervencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ekulizumab</b> je monoklonálna protilátka, ktorá má inhibovať aktiváciu terminálneho komplementu.</li> <li>• Ekulizumab sa aplikuje intravenózne. Liečba je rozdelená na úvodnú, 4-týždňovú fázu, po ktorej nasleduje udržiavacia fáza, trvajúca až do ukončenia liečby (v úvodnej fáze sa aplikuje dávka 900 mg každý týždeň, počas udržiavacej fázy dávka 1200 mg každých 14 ± 2 dní)</li> </ul> <p>MeSH: eculizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekulizumab + štandardná starostlivosť (SOC, z angl. standard of care)</li> <li>• Ekulizumab je monoklonálna protilátka, ktorá má inhibovať aktiváciu terminálneho komplementu.</li> <li>• Ekulizumab sa aplikuje intravenózne. Liečba je rozdelená na úvodnú, 4-týždňovú fázu, po ktorej nasleduje udržiavacia fáza, trvajúca až do ukončenia liečby (v úvodnej fáze sa aplikuje dávka 900 mg každý týždeň, počas udržiavacej fázy dávka 1200 mg každých 14 ± 2 dní)</li> <li>• SOC je kombinácia acetylcholinesterázových inhibítorov (pyridostigmín, neostigmín) a imunosupresívnej liečby (prednizón, azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, hydrokortizón, cyklofosfamid, dexametazón)</li> </ul> <p>MeSH: eculizumab, AchE inhibitors, anti-cholinesterases, immunosuppressants, pyridostigmine, neostigmine, prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, hydrocortisone, cyclophosphamide, dexamethasone</p>
Komparátor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cyklofosfamid</b> - imunosupresívny účinok</li> <li>• <b>Chronický intravenózný imunoglobulín (IVIg)</b> – aplikácia znižuje tvorbu autoprotilátok</li> <li>• <b>Chronická plazmaferéza</b> - odstraňovanie protilátok z krvi, ktoré blokujú nervosvalový prenos</li> </ul> <p>MeSH: cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOC</li> <li>• Intravenózný imunoglobulín (IVIg) v udržiavacej liečbe + SOC</li> </ul> <p>MeSH: AchE inhibitors, anti-cholinesterases, immunosuppressants, pyridostigmine, neostigmine, prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, hydrocortisone, cyclophosphamide, dexamethasone, intravenous immunoglobulins, IVIg</p>

## 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 (■ € za 300 mg infúzneho koncentrátu), 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 ■ 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 voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. **Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni 910 364 eur / QALY, a preto nie je nákladovo efektívna.** Aby bola kombinácia nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., **úhrada za jedno balenie lieku Soliris môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur. Táto úhrada predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za balenie.**

Kombinácia EKU+SOC dosiahla v NIHO nastavení **prínos ■ QALY.**

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s **vysokou** mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, ktorá vychádza najmä z chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečby EKU+SOC voči komparátoru IVIg v udržiavacej liečbe + SOC.

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

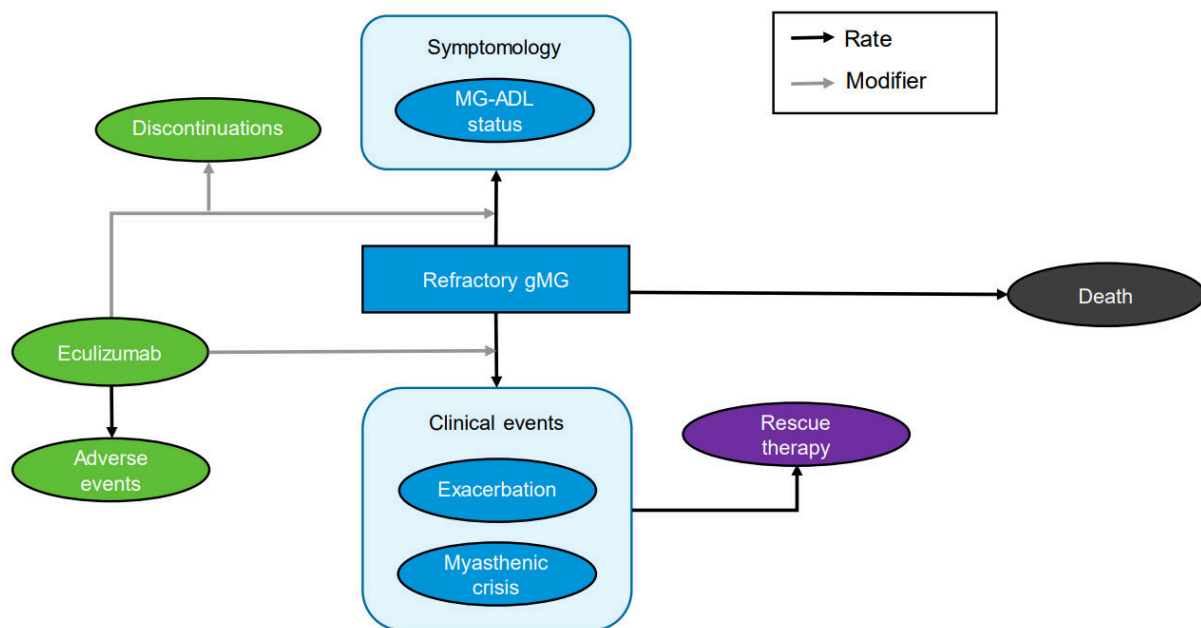
#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický Markovov model (viď Obrázok 5). Na modelovanie progresie a hodnotenie účinnosti liečby sa používa MG-ADL skóre (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale). Pacienti sú na začiatku rozdelení do jednotlivých stavov na základe príslušnej kategórie zmeny celkového skóre MG-ADL (pokles MG-ADL skóre o < 3; 3-4; 4-5; 5-6; 6-7; ≥8 bodov) v čase hodnotenia štúdie REGAIN (6 mesiacov). Pacienti, ktorí nedosiahli požadovanú odpoveď počas 6 mesiacov (zníženie o menej ako 3 body v celkovom skóre MG-ADL), prerušia liečbu EKU a dostávajú SOC. Pacienti boli v modeli vystavení aj riziku ukončenia liečby z iných dôvodov, ako je nedostatočná odpoveď na liečbu, a tiež riziku úmrtia.

Klinické udalosti (exacerbácie, myastenické krízy) sa môžu vyskytnúť v priebehu modelu, pričom ich frekvencia vychádza zo štúdie REGAIN.

Dĺžka jedného cyklu je 6 mesiacov bez korekcie na polovicu cyklu. Za komparátor bolo považované SOC, viac viď podkapitola 3.2.4.

Obrázok 5: Štruktúra farmako-ekonomického modelu podľa DR



Zdroj: [7]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitý Markovov model.
- Dĺžku cyklu považujeme za primerane dlhú.
- **Akceptujeme** nezahrnutie IVIg v udržiavacej liečbe + SOC ako komparátor, avšak **konštatujeme neistotu z chýbajúceho dokázania nákladovej efektivity voči tomuto komparátoru**. V rámci výzvy č. 1 bol DR požiadaný o doplnenie liečebného režimu IVIg v udržiavacej liečbe + SOC ako komparátor. DR komparátor nedoplnil, čo zdôvodnil nasledujúcimi bodmi:
  - IVIg je na základe vyhlásenia EMA určený na zvládnutie akútnej krízy alebo exacerbácie. S odôvodnením nesúhlasíme, nakoľko intervenciu je možné pokladať za komparátor pri používaní off-label, pokiaľ je potvrdené jej používanie v klinickej praxi. Používanie IVIg v udržiavacej liečbe + SOC v klinickej praxi nám bolo potvrdené odborníkmi.
  - Klinický odborník sa vyjadril, že neexistujú dostatočné dôkazy o funkčnom zlepšení alebo kortikosteroidoch-šetriacom účinku IVIg, čo znamená, že užívaním ECU je možné znížiť dávky kortikosteroidov bez zhoršenia zdravotného stavu a tým znížiť vedľajšie účinky kortikosteroidov. Odborník potvrdil pre DR, že chronická udržiavacia liečba IVIg bola u pacientov neefektívna. Nakoľko je napriek týmto argumentom liečba využívaná aj v praxi, takúto argumentáciu nepokladáme za adekvátnu.

Klinické použitie je odôvodnené aj na základe retrospektívnej štúdie s opakovanými meraniami [44] a randomizovanej, kontrolovanej štúdie so simuláciou veľkosti vzorky [45]. Avšak, robustnosť klinického dôkazu je otázna a zapracovanie tohto komparátora nepovažujeme za nevyhnutné pre stanovenie nákladovej efektivity. Jeho nezpracovanie však považujeme za zdroj neistoty v stanovení veľkosti klinického prínosu.

- Evidujeme, že CADTH akceptoval predloženie rovnakého ekonomického modelu ako na Slovensku [46]. Máme za to, že model je v niektorých aspektoch prenositeľný na slovenský kontext.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné údaje o pacientoch vychádzajú zo štúdie REGAIN, kde bol priemerný počiatkový vek pacientov 47,2 roka, zastúpenie žien bolo 66 %, priemerné počiatkové skóre MG-ADL bolo 10,2 bodu, priemerná hodnota indexu telesnej hmotnosti (BMI, z angl. Body Mass Index) bola 30,9. Priemerná použitá hmotnosť bola 87,6 kg, vychádzajúca zo štúdie Study C08-001 (II. fáza klinického skúšania lieku ECU). Zvolený bol celoživotný časový horizont (52,5 roka) a diskontná sadzba bola 5% pre prínosy aj náklady.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** základné charakteristiky pacientov vychádzajúce z klinických štúdií.
- **Akceptujeme** použitý celoživotný časový horizont. Rovnaký časový horizont bol použitý a akceptovaný v hodnotení CADTH.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Z finálnej analýzy štúdie REGAIN s dĺžkou trvania 26 týždňov DR získal údaje o účinnosti aj bezpečnosti. Do farmako-ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti (AE, z angl. adverse events), u ktorých bol výskyt rovný, prípadne väčší než 10 % pacientov. Do úvahy zobral DR aj nežiaduce účinky kortikosteroidov, pričom ich percentuálne zastúpenie stanovil kvalifikovaným odhadom.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitý postup **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** použitú štúdiu na modelovanie účinnosti. Rovnaká štúdia bola použitá aj v hodnotení CADTH [46]. Neistota spočíva v relatívne krátkej dĺžke štúdie (26 týždňov), ktorá je použitá na modelovanie celoživotného časového horizontu.
- DR nezahrnul bolesť hlavy medzi AE napriek tomu, že v štúdii ju malo nad 10% pacientov. Nezahrnutie bolesti hlavy ako AE **akceptujeme** z dôvodu, že nepredpokladáme významný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** zahrnutie nežiaducich účinkov kortikosteroidov.
- Neistota spočíva v modelovaní AE na základe štúdie REGAIN namiesto pokračujúcej štúdie ECU-MG-302, ktorá zachytáva časový horizont 4 roky. V pokračujúcej štúdii ECU-MG-302 malo opísané nežiaduce udalosti väčší počet pacientov. Z toho dôvodu použitie AE zo štúdie REGAIN zvyhodňuje liečbu.
- Podľa CADTH nie je modelovanie AE dôveryhodné aj z dôvodu, že nie je zahrnuté riziko závažnej alebo fatálnej meningokokovej infekcie napriek tomu, že v pokračujúcej klinickej štúdii ECU-MG-302 bola infekcia reportovaná u jedného pacienta a 38 pacientov bolo preočkovaných. NIHO sa prikláňa k názoru CADTH a popisuje neistotu vyplývajúcu z nezahrnutia tohto rizika do modelu.

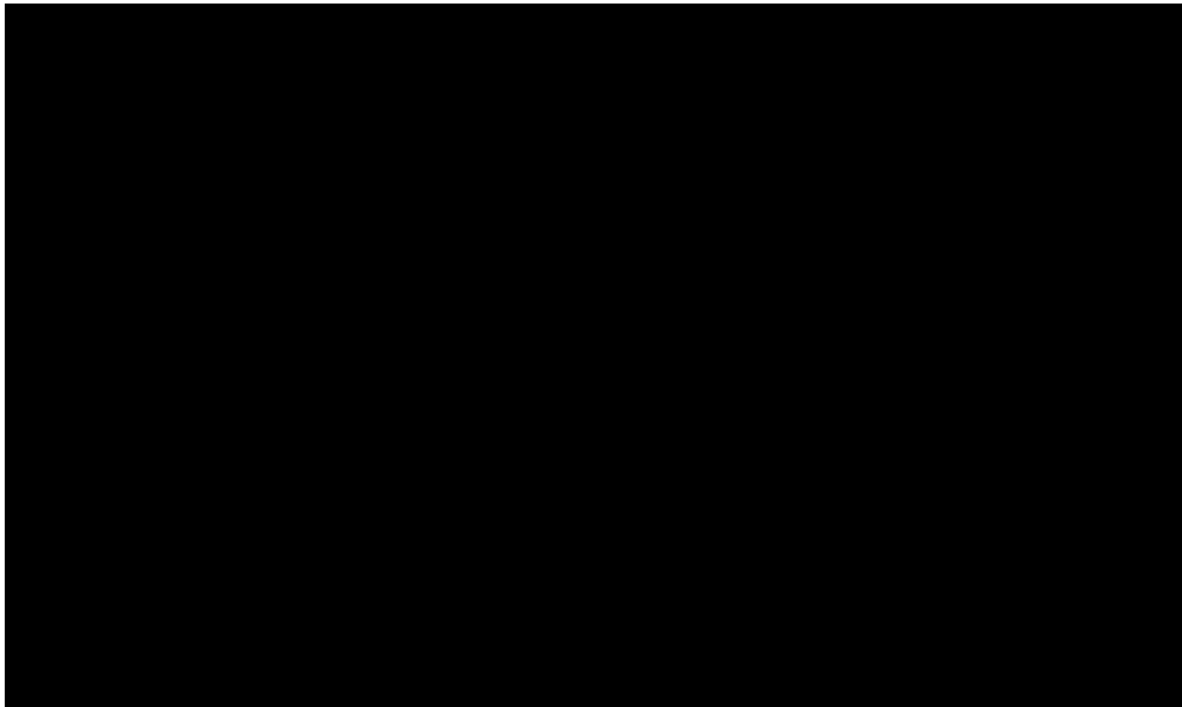
### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

#### **Celkové prežívanie**

V modeli je celkové prežívanie modelované na základe všeobecnej mortality vplyvom veku a pohlavia, pričom DR ju modeloval na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2019. V modeli je tiež zapracované zvýšené riziko úmrtia po myastenických krízach (12 %). Pravdepodobnosť úmrtia pri myastenických krízach bola získaná z multicentrickej retrospektívnej analýzy [47]. DR nepočítal so zvýšenou pravdepodobnosťou úmrtia pri exacerbáciách. Modelované celkové prežívanie je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 6).



Obrázok 6: Celkové prežívanie v ramenách s EKU a SOC podľa DR



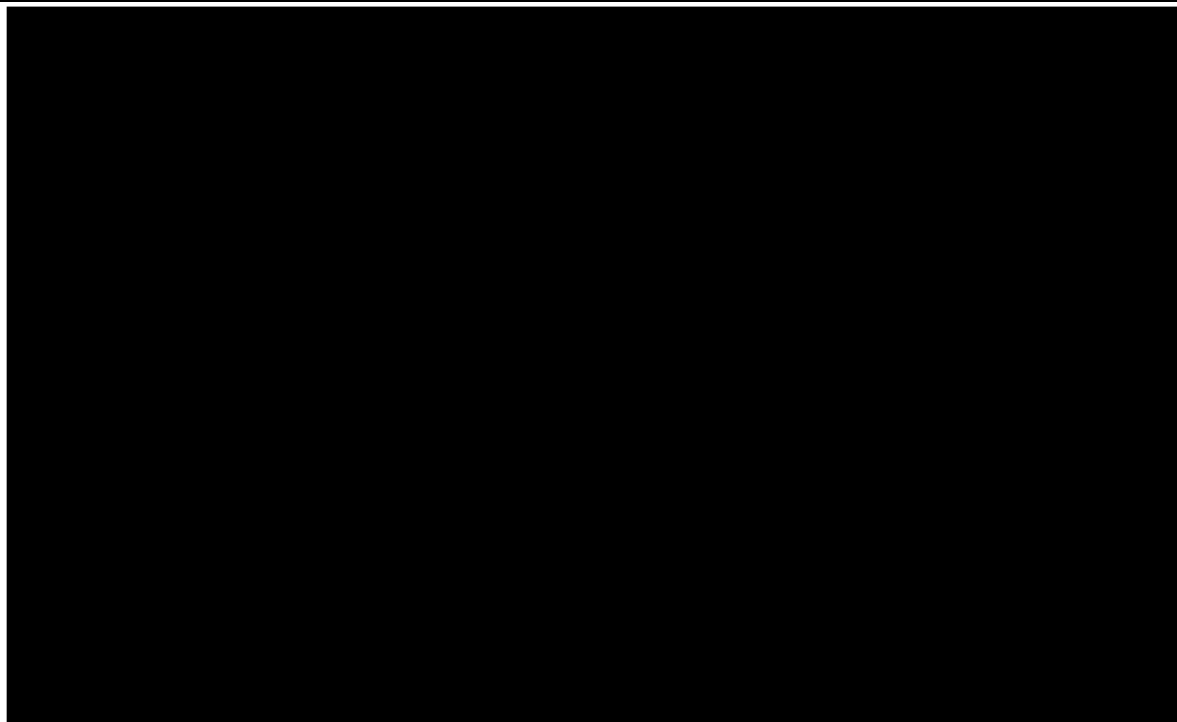
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** výpočet celkového prežívania, ktorý vstupuje do výpočtu rokov života. DR vychádzal zo všeobecnej mortality, kde vypočítal ročné percentuálne zastúpenie pacientov nažive, z čoho odpočítal percentuálne zastúpenie pacientov, ktorí zomrú vplyvom myastenických kríz. Percento pacientov nažive je vždy v rámci roka (t.j. dva cykly po sebe) konštantné. Zároveň celkové prežívanie sa nepočíta z celkového prežívania v predchádzajúcom cykle, ale len zo všeobecnej mortality, v ktorej nie je zahrnuté zomieranie kvôli myastenickým krízam v predchádzajúcich cykloch. Takýto výpočet pokladáme za metodicky nepresný a vedie k nezvyčajnému správaniu krivky celkového prežívania (viď Obrázok 6). Nastavenie sme preto upravili, pričom na výpočet sme využili okamžité riziká (z angl. instantaneous hazards) pre všeobecnú mortalitu aj smrť vplyvom myastenických kríz. Modelované celkové prežívanie podľa NIHO je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 7). Nastavenie znižuje výslednú hodnotu ICUR kombinácie EKU+SOC voči SOC o 46-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** aplikáciu úmrtnostných tabuliek pre rok 2019, ktoré DR použil v modeli z dôvodu, že rok 2019 bol v čase podania žiadosti lieku Soliris posledný relevantný rok pred pandémiou ochorenia Covid-19. Nakoľko medzičasom sú dostupné úmrtnostné tabuľky pre rok 2022, v modeli sme ich aplikovali z dôvodu obsahu novších, aktuálnejších dát. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR kombinácie EKU+SOC voči SOC o 0,7-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** 12 % pravdepodobnosť úmrtia pri myastenických krízach. CADTH po konzultácii s klinickými odborníkmi upravili pravdepodobnosť na 5% z dôvodu, že v štúdií REGAIN bola mladšia populácia s menším zastúpením mužov ako v multricentrickej retrospektívnej štúdií [47, str. 14]. Okrem toho štúdia zahŕňala pacientov s vážnejšou MG oproti navrhovanej indikácii v CADTH. NIHO pokladá odhad za konzervatívny a nastavenie akceptuje.
- **Akceptujeme** nezapočítanie zvýšenej pravdepodobnosti úmrtia z dôvodu exacerbácií.

Obrázok 7: Celkové prežívanie v ramenách s EKU a SOC podľa NIHO



Poznámka: Výraznejší pokles prežívania v 6., 12., 18. roku liečby je spôsobený poklesom MG-ADL skóre, ktoré vedie k zvýšenému riziku vzniku myastenických kríz, s čím je spojená väčšia pravdepodobnosť úmrtia vplyvom klinickej udalosti (viac vid' nižšie, časť Klinické udalosti)

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

### MG-ADL skóre

DR v modeli v počiatočných štádiách predpokladá, že všetci pacienti budú mať skóre v rozmedzí 0-21 na základe medzinárodného registra (skóre 10,20 v oboch ramenách). Následne sú pacienti rozdelení do 7 kategórií na základe zmeny skóre MG-ADL po 6 mesiacoch (pokles o menej než 3 body, viac než 3 body, 4 body, .... 8 bodov po 6 mesiacoch). Podiel pacientov v jednotlivých kategóriách zmeny skóre MG-ADL a priemerná zmena skóre podľa kategórie boli odvodené zo štúdie REGAIN a sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). V modeli sa nepredpokladá presun medzi stavmi MG-ADL skóre, nakoľko DR predpokladá, že celkové skóre MD-ADL pacientov s EKU bude po skončení štúdie konštantné. U pacientov, ktorí ukončili liečbu EKU, DR predpokladá MG-ADL skóre rovnaké, ako je u pacientov užívajúcich SOC. U pacientov užívajúcich SOC predpokladá DR, že bude MG-ADL skóre postupne stúpať o 0,5 bodu ročne (viac vid' časť Vyprchanie prínosu (tzv. waning effect)).

Tabuľka 14: Podiel pacientov v každej kategórii zmien a priemerná zmena skóre v 6. mesiaci

Kategórie na základe zmeny celkového skóre MG-ADL po 6 mesiacoch	Podiel pacientov v každej kategórii zmien celkového skóre MG-ADL		Priemerná zmena MG-ADL skóre v jednotlivých kategóriách	
	EKU + SOC	Iba SOC	EKU + SOC	Iba SOC
< 3	40 %	56 %	0,36	-0,03
≥ 3	60 %	44 %	-3,00	-3,00
≥ 4	55 %	40 %	-4,00	-4,00
≥ 5	45 %	29 %	-5,00	-5,00
≥ 6	39 %	21 %	-6,00	-6,00
≥ 7	34 %	13 %	-7,00	-7,00
≥ 8	21 %	6 %	-10,31	-8,00
Priemerná hodnota:			-4,08	-2,43

Zdroj: [7]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

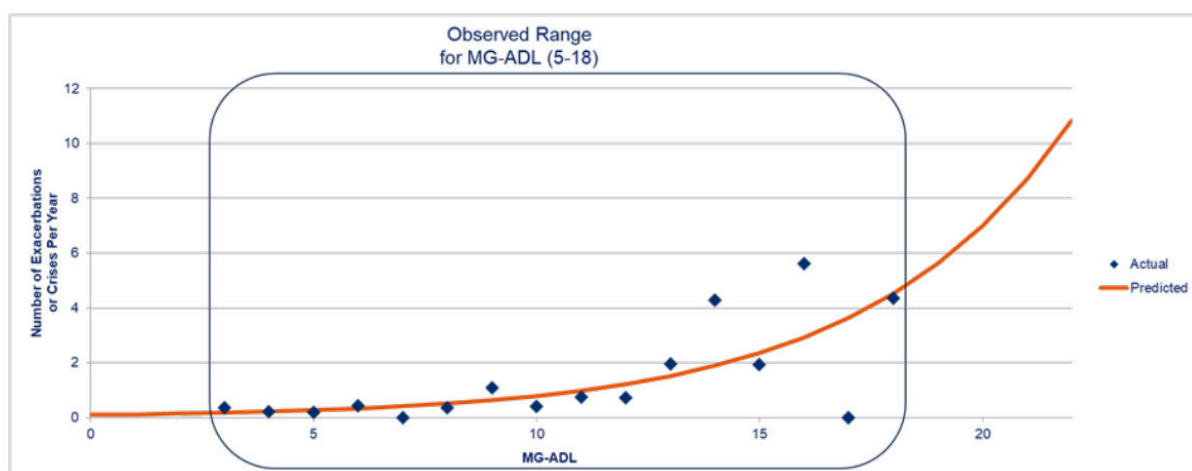
- **Neakceptujeme** výpočet celkového skóre MG-ADL v ramene s EKU. Máme za to, že použitý výpočet nie je správne zapracovaný. Podrobnú diskusiu uvádzame v diskusii nižšie:
  - Pri pacientoch, ktorí prerušili liečbu EKU, DR predpokladá, že pacientom bude MG-ADL skóre rásť o 0,5 bodu ročne. Avšak v modeli je tento predpoklad spracovaný tak, že pri ukončení liečby EKU pacienti majú automaticky rovnaké MG-ADL skóre ako pacienti v ramene so SOC v rovnakom cykle. Takýto predpoklad vedie k výrazným nárastom MG-ADL skóre pri ukončených pacientoch (napr. po 5 rokoch liečby ukončeným pacientom nárastovo stúplo MG-ADL skóre zo ■■■ na ■■■, po 10. rokoch liečby ukončeným pacientom nárastovo stúplo MG-ADL skóre zo ■■■ na ■■■). Model sme upravili a nastavili sme, aby pacientom MG-ADL rástlo postupne, pričom po ukončení liečby začnú so skóre, ktoré mali v cykle, v ktorom liečbu ukončili (toto skóre je totožné so skóre, ktoré mali v čase ukončenia štúdie REGAIN) a skóre im bude postupne narastať o 0,5 bodu ročne.
  - Pri pacientoch užívajúcich EKU DR predpokladá MG-ADL skóre rovnaké, aké mali pri ukončení štúdie. Tento predpoklad je v modeli spracovaný tak, že MG-ADL skóre pacientov v danom cykle je rovné skóre, ktoré mali pacienti v predchádzajúcom cykle. Avšak keďže skóre pacientov v predchádzajúcom cykle zahŕňa aj pacientov, ktorí ukončili liečbu EKU a skóre MG-ADL im stúpa, takéto nastavenie spôsobuje, že pacienti užívajúci EKU nemajú konštantné skóre MG-ADL, ale postupne stúpajúce, čo znevýhodňuje rameno s EKU. Nastavenie sme preto upravili tak, aby pacienti užívajúci EKU mali konštantné skóre MG-ADL, aké mali v čase ukončenia štúdie REGAIN. Zároveň je predpoklad konštantného dlhodobého skóre MG-ADL v ramene s EKU spojený s neistotou.
 

Úprava nastavení znižuje výslednú hodnotu ICUR kombinácie EKU+SOC voči SOC o 339-tisíc eur / QALY.
- Akceptujeme použité rozmedzie 0-21 bodov na škále MG-ADL.
- Štúdiu REGAIN považujeme za vhodnú na modelovanie skóre MG-ADL.

### **Klinické udalosti (exacerbácie, myastenické krízy)**

Udalosti sa môžu vyskytnúť v priebehu modelu, pričom ich frekvencia závisí od MG-ADL a vychádza zo štúdie REGAIN. Na odhadnutie vzťahu medzi celkovým skóre MG-ADL a mierou výskytu klinických udalostí počas 6 mesiacov sledovania v štúdiu REGAIN DR použil Poissonovu regresiu (predpovedanie miery udalostí podľa kategórií MG-ADL použitých v modeli). Porovnanie pozorovaných a modelovaných mier klinických udalostí zobrazuje obrázok nižšie (Obrázok 8). DR predpokladá, že pacienti v oboch ramenách budú mať rovnakú pravdepodobnosť vzniku klinickej udalosti v jednotlivých štádiách MG-ADL skóre a rovnakú proporciu exacerbácií a myastenických kríz. Odhadované ročné miery klinických udalostí na základe skóre MG-ADL uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 15). Zároveň DR predpokladá, že z klinických udalostí bude tvoriť 8,6 % myastenické krízy a 91,4 % budú exacerbácie. Odhad DR vykonal na základe obdobia pred randomizáciou v štúdiu REGAIN. Obdobie pred randomizáciou použil DR z dôvodu, že dáta sa zbierali počas dlhšieho obdobia a pokladá ho za spoľahlivejší odhad než obdobie po randomizácii.

Obrazok 8: Porovnanie pozorovaných a modelovaných mier klinických udalostí



Zdroj: [7]

Tabuľka 15: Odhadované ročné miery klinických udalostí na základe skóre MG-ADL

MG-ADL skóre	Ročná miera výskytu udalosti
0-4	0,136
4-7	0,293
7-10	0,565
10-13	1,088
13-16	2,098
16-19	4,045
19-22	7,799
22+	13,477

Zdroj: [7]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme odhadovanú mieru klinických udalostí odvodených zo štúdie REGAIN.
- Akceptujeme odhad pomeru exacerbácií a myastenických kríz z klinických udalostí.

**Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)**

DR predpokladá, že po 6. mesiaci zostane skóre MG-ADL v ramene s EKU konštantné po zvyšok času na základe výsledkov pokračujúcej otvorenej štúdie ECU-MG-302 počas ďalších 4 rokov (viac viď 4.4.1). U pacientov, ktorí ukončili liečbu EKU, predpokladá rovnaké skóre MG-ADL ako v ramene s SOC. Pri pacientoch dostávajúcich SOC predpokladal DR zvýšenie skóre o 0,5 bodu ročne.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

- **Akceptujeme** konštantné skóre MG-ADL po 6. mesiaci v ramene s EKU, avšak popisujeme neistotu pri dlhodobom odhade (nad rámec predĺženej štúdie), nakoľko liečba EKU sa predpokladá počas celého života a neexistuje klinický dôkaz potvrdzujúci konštantné skóre MG-ADL aj po viac ako 4,5 roku.
- **Akceptujeme** zvyšovanie skóre MG-ADL o 0,5 bodu ročne v ramene so SOC. DR v žiadosti o súčinnosť č. 2 uviedol, že daná hodnota bola stanovená kvalifikovaným odhadom po konzultácii s odborníkmi. CADTH vo svojom hodnotení uvádza, že neexistuje dôkaz, či MG-ADL skóre ostáva stabilné alebo sa zhoršuje u pacientov v ramene s SOC alebo pacientov, ktorí ukončili liečbu EKU. CADTH po konzultácii s odborníkmi nastavil stabilné skóre MG-ADL po 6 mesiacoch v oboch ramenách. Nakoľko klinický odborník B potvrdil progresiu ochorenia spôsobenú nedostatočnou odpoveďou na liečbu, vedúcu k poškodzovaniu nervovo-svalovej platničky, rozhodli sme sa ponechať predpoklad DR. Zároveň

konštatujeme neistotu vyplývajúcu z použitého odhadu, nakoľko použité zvyšovanie skóre nie je založené na klinickom dôkaze.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR na odvodenie kvality života využil rovnicu (viď Obrázok 9), ktorá používa MG-ADL ako prediktor skóre užitočnosti indexu EQ-5D (z angl. EuroQol Five Dimensions Questionnaire). Na odhad vplyvu celkového skóre MG-ADL na zmenu skóre EQ-5D v priebehu času sa použil model zmiešaných efektov s náhodným priesečníkom a pri každom náraste hodnôt MG-ADL dochádza k poklesu EQ-5D, ktoré závisí od koeficientu 0,6156. Ďalšie faktory predpovedajúce zmenu kvality života oproti východiskovému stavu sú BMI a východiskový EQ-5D. Zdrojové dáta pochádzajú zo štúdie REGAIN. Parametre rovnice sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

Pri klinických udalostiach DR uvažoval o poklese kvality života vyvodenom zo štúdie REGAIN. Pokles bol vypočítaný ako rozdiel v skóre EQ-5D nameranom v týždni (týždňoch) pred a po výskyte klinickej udalosti. V prípade exacerbácií sa počítal pokles kvality života -0,200 počas 11,8 dňa (vážený priemer z 80 % pacientov, ktorí sú liečení ambulantne a budú mať zníženie kvality života v priemere za 7 dní a 20 % pacientov, ktorí sú liečení ústavne a budú mať zníženie kvality života v priemere za 31,1 dňa). V prípade myastenických kríz sa počítal ročný pokles kvality života -0,720, prepočítaný na 31,1 dňa (predpokladá sa, že 100% pacientov je liečených ústavne). Tabuľka 17 obsahuje použité disutility a trvanie klinických udalostí. DR v modeli neaplikoval vplyv veku a nežiaducich udalostí na utilitu.

Obrázok 9: Rovnica použitá DR na odvodenie údajov o kvalite života

$$Utility\ Change = \beta_0 + \beta_1 * EQ - 5D_{baseline} + \beta_2 * BMI_{baseline} + \beta_3 * MG - ADL_{baseline}$$

Zdroj: [7]

Tabuľka 16: Parametre použité v rovnici odvodzujúcej kvalitu života

Parameter	Hodnota
Základná hodnota EQ-5D	0,6822*
Priesečník [ $\beta_0$ ]	0,6966
Koeficient východiskovej hodnoty EQ-5D [ $\beta_1$ ]	-0,6156
Koeficient BMI [ $\beta_2$ ]	-0,0026
Koeficient skóre MG-ADL [ $\beta_3$ ]	-0,0192

\*Základná hodnota EQ-5D opísaná vo FER. V modeli bola použitá hodnota [redacted].

Zdroj: [7]

Tabuľka 17: Hodnoty disutilít a trvanie klinických udalostí podľa DR

Udalosť	Disutilita	Trvanie (dni)
Exacerbácia	-0,200	11,8
Myastenická kríza	-0,720	31,1

Zdroj: [7]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** základnú hodnotu EQ-5D použitú v modeli. Za smerodajný považujeme farmakoekonomický rozbor, preto sme hodnotu upravili na 0,6822. Daná hodnota je zároveň rovnaká, aká bola použitá v CADTH hodnotení. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR EKU+SOC voči SOC 0,6-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie znižujúcich sa utilít s rastúcim vekom. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Model sme preto upravili. Pri zmene sme vychádzali z metodiky výpočtu uvedenej v štúdiu Ara and Brazier [48], ktorú sme aplikovali aj pri predchádzajúcich NIHO hodnoteniach (napr. číslo 2B/2022 [49], číslo 6/2022 [50], číslo 19B/2022 [51]). Zastúpenie mužov a žien sme získali zo štúdie REGAIN [40]. Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR EKU+SOC voči SOC o 53-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** použitý výpočet utility, disutilít vplyvom vedľajších udalostí a nezapočítanie disutilít vplyvom nežiaducich udalostí. CADTH pracoval s alternatívnym scenárom, kde použili disutilitu vplyvom myastenických kríz -0,39. Odôvodnil to tvrdením, že nastavenie predstavuje príliš pesimistický scenár. Predstavil alternatívny scenár, ktorého výsledky ukázali, že zmena nemá veľký vplyv na výsledný ICUR.

CADTH zároveň podotkol, že v literatúre je obmedzené množstvo dôkazov o poklese utility pri myastenickej kríze.

## 5.2.6. Náklady

### Ukončenie liečby

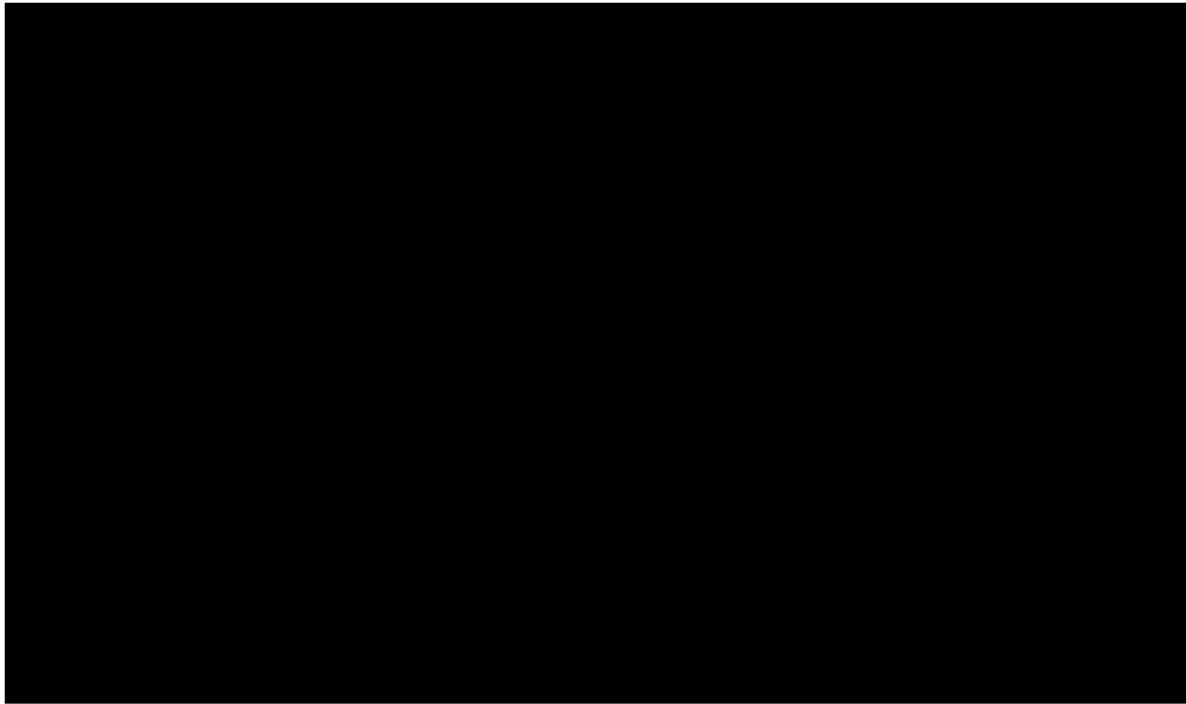
DR uvažuje o ukončení liečby u pacientov liečených EKU, čo odôvodňuje potrebou zohľadniť reálne prostredie, v ktorom je pre značnú časť pacientov ťažké dosiahnuť dodržiavanie liečby v priebehu času. DR modeloval ukončenie liečby na základe štúdie sledujúcej adhérenciu k tumor-nekrotizujúcim inhibítorm (TNFi, z angl. tumour-necrosis factor inhibitor) u pacientov s reumatoidnou artritídou. Štúdia porovnávala mieru ukončenia liečby medzi prvou a druhou líniou biologickkej liečby TNFi. V štúdiu ukončilo 48 % pacientov biologickú liečbu v prvej línii počas 4,1 roka. Na základe toho DR vypočítal ročné prerušenie liečby (14,8 %), ktoré aplikoval do modelu upravené na polročný cyklus.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zapracovanie polročnej miery ukončenia liečby v modeli. Máme za to, že zapracovanie miery prerušenia v modeli nie je metodicky správne. DR aplikoval kumulatívny nárast pacientov, ktorí ukončia liečbu (pri takomto nastavení v 1. cykle liečbu ukončí ■■■ % pacientov, v 2. cykle ■■■ % pacientov, v 3. cykle ■■■ % pacientov, atď.). Takéto nastavenie vedie k ukončeným 100% pacientov po 6,5 roku liečby (Obrázok 10). Nastavenie sme upravili, aby polročná miera ukončenia liečby ■■■ % brala do úvahy percentuálne zastúpenie pacientov v predchádzajúcom cykle (pri takomto nastavení v 1. cykle liečbu ukončí ■■■ % pacientov, v 2. cykle ■■■ % pacientov z tých, čo ostali v 1. cykle (■■■ % pacientov), v 3. cykle ■■■ % pacientov z tých, čo ostali v 2. cykle (■■■ % pacientov), atď.). Nastavenie zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči SOC o 472-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** vybranú ročnú mieru ukončenia liečby v modeli. Máme za to, že použitá štúdia nie je relevantná pre hodnotenie miery ukončenia liečby pacientov s EKU, nakoľko sa zameriavala na inú intervenciu pri rozdielnom ochorení. Model sme preto upravili a pri odvodzovaní ročnej miery ukončenia liečby EKU sme vychádzali zo štúdie REGAIN a jej pokračujúcej štúdie ECU-MG-302, kde počas 4,5 roka zo 125 pacientov liečbu prerušilo 37 pacientov (29,6 % pacientov) [41]. Danú hodnotu sme upravili na polročný cyklus, pričom polročná miera prežívania bola 3,82%. Nastavenie zvyšuje hodnotu ICUR voči SOC o 601-tisíc eur / QALY.

Obrázok 10: Ukončenie liečby ekulizumabom podľa DR a podľa NIHO



V DR nastavení je aplikovaná polročná ■■■ % miera ukončenia liečby, pričom nárast je kumulatívny. V NIHO nastavení je aplikovaná polročná miera ukončenia liečby 3,82 %, ktorá berie do úvahy percentuálne zastúpenie pacientov v predchádzajúcom cykle.

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

### Korekcia na polovicu cyklu

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

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### Jednotkové náklady na lieky

Pri výpočte nákladov v modeli DR použil úhradu ■■■, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej cene lieku vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 €.

V prípade SOC DR použil náklady na balenia intervencie a komparátorov podľa ZKL platného k dátumu 1.5.2023 (v čase podania žiadosti). Podiel pacientov užívajúcich každý liek bol odvodený zo štúdie REGAIN, s podobnými liečbami (napr. prednizón a prednizolón) kombinovanými a potom boli všetky hodnoty vážené na súčet 100 %. Podiely pacientov na SOC, denná dávka a použité náklady na 28 dní liečby sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Lieky použité v SOC, podiel pacientov, denná dávka a použité náklady na 28 dní liečby

Typ liečiva	Liečivo	Podiel pacientov	Denná dávka	Úhrada za 28 dní
AchEI	Pyridostigmín	94,8 %	180 mg	13,29 €
	Neostigmín	5,2 %	150 mg	38,92 €
	Vážený priemer			14,62 €
IS	Azatioprín	54,3 %	100 mg	7,88 €
	Mykofenolát mofetil	0,0 %	2 000 mg	57,41 €
	Cyklosporín	0,6 %	200 mg	217,36 €
	Hydrokortizón	0,2 %	30 mg	158,76 €
	Metotrexát	0,0 %	1,071428571 mg (7,5 1x týždenne)	7,59 €
	Cyklofosfamid	4,9 %	150 mg	39,82 €
	Dexametazón	0,1 %	1 mg	8,76 €
	Prednizón	39,8 %	10 mg	0,46 €
Vážený priemer			8,12 €	

Zdroj: [7]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, **nejde však o významnú zmenu výsledku**. Podrobnosti uvádzame v diskusii nižšie:

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 09/2023 [52]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečive pyridostigmín, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia viedla k zanedbateľne malej zmene ICUR.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou a platnými SPC.

#### Relatívna intenzita dávky

V modeli je aplikovaná relatívna intenzita dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) pre liečbu EKU. Použitá bola dávka 99,3 %, odvodená z pomeru počtu podaných dávok EKU v pomere k predpísanému počtu dávok pre každého pacienta v ramene EKU v štúdiu REGAIN. Pre SOC bola aplikovaná RDI 100%.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

#### Ostatné náklady

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na aplikáciu EKU, rutinnú starostlivosť a AE, ktoré DR získal z Databázy jednotkových nákladov MZ SR a DRG platného pre rok 2023 [53,54]. Frekvenciu vyšetrení DR konzultoval s UNB Bratislava.
- Náklady na očkovanie proti meningokokovej infekcii, ktorá je povinná najmenej 2 týždne pred používaním Solirisu [20]. Náklady 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 hradené (preplácanie očkovania DR, poisťovňami, pacientmi). V odpovedi DR daná otázka nebola explicitne zodpovedaná.
- Náklady na klinické udalosti:
  - Náklady na manažment exacerbácií získal DR z Databázy jednotkových nákladov MZ SR, DRG platného pre rok 2023 a ZKL [52,53,54]. Počas akútneho štádia DR predpokladá, že 80 % exacerbácií bude liečených ambulantne a 20 % hospitalizáciou, z toho 2 % pacientov budú na JIS. Ako liečbu DR predpokladá, že 100% pacientov dostane záchrannú terapiu (55,2% IVIg, 49,2% PLEX, 16,6% IVIg aj PLEX). Počas post-akútnej starostlivosti DR predpokladá, že 90 % podstúpi PLEX a 10 % dostane IVIg. Okrem toho 17,8 % pacientov zotavujúcich sa z exacerbácie bude vyžadovať rehabilitáciu.
  - Náklady na manažment myastenických kríz získal DR z Databázy jednotkových nákladov MZ SR, DRG platného pre rok 2023 a ZKL [52,53,54]. Na základe vyjadrení odborníkov predpokladá, že 70 % vyžadovalo mechanickú ventiláciu na JIS a 100 % dostane záchrannú terapiu (55,2 % IVIg a 49,2 % PLEX). Počas post-akútnej starostlivosti DR predpokladá, že 100 % pacientov ambulantne navštívi špecialistu, 50 % absolvuje PLEX a 50 % IVIg. Predpokladalo sa tiež, že 46 %



pacientov zotavujúcich sa z myastenickej krízy bude vyžadovať rehabilitáciu alebo bude dostávať dlhodobú ošetrovateľskú starostlivosť.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** rozdelenie pacientov medzi liečby IVIg a PLEX pri manažmente klinických udalostí. Klinickí odborníci A aj B uviedli, že na slovenskom trhu je dlhodobo ťažká dostupnosť veľkoobjemovej plazmaferézy. Z toho dôvodu sú aplikované percentuálne zastúpenia v rozpore s klinickou praxou. Zastúpenie pacientov sme preto upravili a nastavili sme hodnoty 90 % pacientov s IVIg a 10 % pacientov absolvujúcich PLEX. Aktualizácia znižuje ICUR EKU+SOC voči SOC o približne 21-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** použité náklady na aplikáciu EKU, rutinnú starostlivosť a AE.
- Neistota spočíva v úhrade očkovania proti meningokokovej infekcii, nakoľko nie je jasne zodpovedané, akým spôsobom bude očkovanie hrazené.

#### **Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)**

DR neuvažuje s nákladom na nespotrebovanú časť balenia.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### **5.2.7. Ďalšie aspekty modelu**

#### **Fungovanie modelu**

DR predložil ekonomický model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. Model považujeme za štandardný.

### **5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)**

#### **5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR**

Za základný scenár považujeme pôvodný scenár podaný DR v žiadosti o kategorizovanie lieku Soliris. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Kombinácia EKU+SOC nie je v základnom scenári nákladovo efektívna voči SOC s ICUR ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota je 181 086 eur / QALY. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur za 300 mg infúzneho koncentráту.

DR sa v metodike FER pri určení prahovej hodnoty odvoláva na nasledujúce stáте 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 AChR-pozitívnou, refraktérnou MG. 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 patria napríklad IVIg v udržiavacej liečbe [32,33], mykofenolát mofetil [55], cyklofosamid [56,57,58].

Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	EKU+SOC	SOC
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
<b>spolu (diskontované)</b>	■	■
<b>Náklady</b>		
Lieky	■	■
Podanie liekov	■	■
SOC	■	■
Rutinná starostlivosť	■	■
Očkovanie proti meningokokovej infekcii	■	■
Manažment klinických udalostí	■	■
Manažment AE	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>EKU+SOC vs.</b>		<b>SOC</b>
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
<b>ICUR</b>		■ €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		181 086,42 €

\* 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 kombinácia EKU+SOC nie je nákladovo efektívna voči komparátoru SOC pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Soliris, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. 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):

- Upravený výpočet celkového prežívania, ktorý vstupuje do výpočtu rokov života.
- Aplikácia všeobecnej mortality na základe úmrtnostných tabuliek SR pre rok 2022.
- Upravený výpočet celkového skóre MG-ADL v ramene s EKU.
- Základná hodnota EQ-5D upravená v modeli podľa farmako-ekonomického rozboru.
- Započítanie disutility vplyvom veku a pohlavia.
- Upravený výpočet polročnej miery prerušenia liečby v modeli.
- Upravená polročná miera prerušenia liečby v modeli na 3,82%.
- Úhrada za pyridostigmín v súlade s aktuálnymi úhradami v ZKL (09/2023).
- Rozdielne rozdelenie pacientov medzi liečby IVIg a PLEX pri manažmente klinických udalostí.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia EKU+SOC dosahuje ICUR voči SOC na úrovni **910 364 eur/ QALY**, a preto EKU nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s SOC je 181 086 eur / QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Soliris maximálne vo výške ■ eur za 300 mg infúzneho koncentrátu, čo znamená zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 3 788,16 eur.

Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	EKU+SOC	SOC
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
<b>spolu (diskontované)</b>	■	■
<b>Náklady</b>		
Lieky	■	■
Podanie liekov	■	■
SOC	■	■
Rutinná starostlivosť	■	■
Očkovanie proti meningokokovej infekcii	■	■
Manažment klinických udalostí	■	■
Manažment AE	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>EKU+SOC vs.</b>		<b>SOC</b>
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
<b>ICUR</b>		910 364 €/QALY
Prahová hodnota - násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,42 €

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, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 21: 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
<b>Vysoká</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Hlavným zdrojom vysokej neistoty je, že nákladová efektívnosť liečby EKU+SOC voči komparátoru IVIg v udržiavacej liečbe + SOC nebola predložená.
- DR modeloval účinky EKU na základe štúdie REGAIN, ktorá trvala 26 týždňov. Nakoľko sa predpokladá celoživotný časový horizont (53 rokov), trvanie štúdie bolo relatívne krátke. Medzi účinky EKU patrí aj zmena MG-ADL skóre. DR vo farmako-ekonomickom modeli nepredpokladá zmenu MG-ADL v ramene s EKU po 26. týždni. Takéto nastavenie je akceptovateľné na základe výsledkov štúdie REGAIN

a pokračujúcej otvorenej štúdie ECU-MG-302, ktorá trvala ďalšie 4 roky. Neistota spočíva v dlhodobom účinku EKU na MG-ADL skóre počas celého časového horizontu (53 rokov), nakoľko nie je klinicky dokázané, či budú mať pacienti konštantné skóre MG-ADL aj po viac ako 4,5 roku.

- Pacientom užívajúcim SOC stúpa skóre o 0,5 bodu ročne. Nastavenie akceptujeme na základe vyjadrenia odborníka, avšak neistota vyplýva z použitého odhadu, nakoľko nie je založený na klinickom dôkaze.
- DR použil trvanie vedľajších účinkov zo štúdie REGAIN namiesto jej pokračujúcej štúdie ECU-MG-302. Štúdia ECU-MG-302 trvala dlhší časový horizont, preto lepšie zachytáva nežiaduce udalosti vznikajúce z dôvodu dlhšieho trvania liečby. Zároveň podiel pacientov, ktorí mali spomínané vedľajšie účinky v pokračujúcej štúdií bol väčší, preto použitie podielu pacientov z kratšie trvajúcej štúdie zvýhodňuje liečbu.
- DR nezahrnul do vedľajších udalostí riziko závažnej alebo fatálnej meningokokovej infekcie. Meningokoková infekcia bola v klinickej štúdií ECU-MG-302 reportovaná u jedného pacienta a 38 pacientov bolo preočkovaných. Model nezohľadňuje zvýšené riziko meningokokovej infekcie v analýze nákladovej efektívnosti.
- DR nešpecifikoval, akým spôsobom bude hrazené očkovanie proti meningokokovej infekcii. Na spôsob úhrady očkovania sme sa pýtali DR v rámci Žiadosti o súčinnosť č.2 (viac vid' podkapitola 9.5), avšak DR explicitne neuviedol, kto bude očkovanie hrať.

## 5.5. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia EKU+SOC nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri požadovanej výške úhrady za liek Soliris (■ € za 300 mg infúzneho koncentrátu), čo predstavuje ■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur za 300 mg infúzneho koncentrátu. V nastavení modelu DR dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni ■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086 eur / QALY. 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 lekárni vo výške 3 788,16 eur za 300 mg infúzneho koncentrátu.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok EKU voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia EKU+SOC ICUR na úrovni 910 364 eur / QALY a preto nie je nákladovo efektívna. Aby bola kombinácia nákladovo efektívna, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie lieku Soliris môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur za 300 mg infúzneho koncentrátu. Táto úhrada predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 3 788,16 eur.

Kombinácia EKU+SOC dosiahla v NIHO nastavení prínos ■ QALY.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty z hľadiska rizika nespĺnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, ktorá vychádza najmä z chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečby EKU+SOC voči komparátoru IVIg v udržiavacej liečbe + SOC.

## 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 s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, **bude sumárna úhrada VZP za Soliris v tretí rok vo výške ■-mil. eur pri spodnej hranici 5 % refraktérnych pacientov a vo výške ■-mil. eur pri hornej hranici 15 % refraktérnych pacientov.** Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú, plynúcu najmä z odhadu počtu pacientov.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odhadol veľkosť cieľovej populácie na základe expertného stanoviska a literatúry [59,60], ktoré bolo podané pre SÚKL v Českej republike [61]. Odhad počtu pacientov v ČR aj SR je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). V Českej republike DR odhadoval počet pacientov na 56 pacientov počas jedného roka. Týchto pacientov rozdelil medzi liečbu EKU a konvenčnú terapiu. DR v žiadosti pre SÚKL udáva, že predpokladá postupne narastajúci počet pacientov (penetrácia 32,14 %, 35,71 %, 42,86 %, 48,21 %, 53,57 %), pričom ich počet pre liečbu EKU v 1. až 5. roku zodpovedá počtu 18, 20, 24, 27 a 30 pacientov. Použitý počet pacientov na Slovensku zodpovedá približne 50% pacientov pre liečbu EKU v Českej republike (Tabuľka 23).

Tabuľka 22: Odhad počtu pacientov v SÚKL v Českej republike a DR v Slovenskej republike

Parameter	Hodnota v ČR	Výpočet pre SR	Zdroj
Počet pacientov s MG	2800	1400	Odhad odborníkov
Podiel pacientov pozitívne testovaných na protilátky	85,71 %		Kalkulácia
Počet pacientov pozitívne testovaných na protilátky	2400	1200	Odhad odborníkov
Podiel pacientov s gMG	79,17 %		Kalkulácia
Počet pacientov s gMG	1900	950	Odhad odborníkov
Podiel refraktérnych pacientov	14,74 %		Kalkulácia
Počet refraktérnych pacientov	280	140	Odhad odborníkov
Podiel pacientov s MG-ADL ≥ 6	20,00 %		Odhad na základe literatúry
Počet pacientov s MG-ADL ≥ 6	56	28	Kalkulácia

Zdroj: [61, NIHO kalkulácia]

Tabuľka 23: Odhadované počty liečených pacientov na Slovensku podľa DR

	2024*	2025	2026	2027	2028
Noví pacienti	9	10	12	14	15

\*Nástup v ZKL od 03/2024.

Zdroj: [7]

DR pri modelovaní dopadu na rozpočet použil ďalšie predpoklady:

- zaradenie do ZKL od 03/2024;

- polročná miera ukončenia liečby 7,4%;
- prepočet na 1-mesačné cykly;
- náklady na liečbu Solirisom v iniciačnej aj udržiavacej fáze;
- náklady na liečbu acetylcholinesterázovými inhibítormi, ktoré zastupujú SOC;
- náklady na liečbu exacerbácií a myastenických kríz v ramene s EKU;
- zastúpenie pacientov s exacerbáciami 2,46 % v ramene s EKU a 8,6 % v ramene s PCB;
- zastúpenie pacientov s myastenickými krízami 26,14 % v ramene s EKU a 91,4 % v ramene s PCB;
- penetráciu trhu 32,14 %, 35,71 %, 42,86 %, 48,21 %, 53,57 %, ktorá zodpovedá použitej penetrácii trhu v Českej republike.

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (Tabuľka 24) a obdobia (Tabuľka 25).

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 03/2024)

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet incidentných pacientov	28	28	28	28	28
Penetrácia	32,14 %	35,71 %	42,86 %	48,21 %	53,57 %
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	9	10	12	14	15
počet pacientov na konci roka	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad</b> (hrubý = EKU)**	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad</b> (čistý = EKU)	■	■	■	■	■

\*Vo FER a v modeli boli uvedené nasledovné čísla: 2025 – 18, 2026 – 30, 2027 – 37, 2028 – 47. Nakoľko čísla boli len nahrubo napísané, nevieme určiť pôvodný výpočet, preto uvádzame čísla, ktoré vychádzajú z výpočtovej časti modelu.

\*\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 03/2024)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	11	10	12
počet pacientov na konci obdobia	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad</b> (hrubý = EKU)*	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad</b> (čistý = EKU)	■	■	■

\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

Niektoré aspekty predloženého modelu dopadu na rozpočet sme **neakceptovali**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** odhad počtu nových pacientov, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:
  - Počet pacientov 56, ktorý DR uvádza v SÚKL podaní v ČR, je v podaní opísaný ako celkový počet pacientov vhodných k liečbe Solirisom, odvodený z celkového počtu aktuálne diagnostikovaných pacientov. DR chybné uvádza tento počet ako počet nových pacientov pribúdajúcich v každom roku (=incidencia), kým z podania SÚKL vyplýva, že počet 56 pacientov je prevalencia. Z toho dôvodu sme incidencia upravili a na odvodenie nových pacientov

sme použili zverejnené dáta z roku 2015, ktoré hovoria o incidencii MG 2,12 pacients na 100-tisíc obyvateľov [62], čo predstavuje 115 nových pacientov s MG ročne (pri populácii 5,447 miliónov obyvateľov na Slovensku v roku 2021).

Na vypočítanie počtu refraktérnych pacientov z vyššie uvedených incidentných pacientov s MG-ADL skóre 6 a viac bodov sme použili predpoklady zobrazené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 26).

- Percentuálne zastúpenie pacientov pozitívnych na protilátky sme ponechali podľa predpokladu DR.
- Zastúpenie pacientov s gMG sme upravili zo 79 % na 69 % na základe podania lieku Vyvgart (ID konania 29028), ktoré hodnotí pacientov v podobnej indikácii (rozdiel v MG-ADL skóre: Vyvgart = MG-ADL skóre nad 5 bodov, Soliris = MG-ADL skóre nad 6 bodov). Použitie percentuálne zastúpenie je zároveň v súlade s literatúrou [63].
- Na odhad počtu refraktérnych pacientov sme použili hornú a dolnú hranicu (5-15 % pacientov). Dolnú hranicu 5 % sme použili na základe konzultácie s odborníkom B, ktorý tvrdí, že z praxe vychádzajúcej v Slovenskej republike by sme mohli predpokladať 5 % refraktérnych pacientov, nakoľko máme dlhoročnú tradíciu v dispenzarizácii a liečbe MG. Hornú hranicu 15 % sme použili na základe odhadu DR a literatúry [8,64,65].
- Zastúpenie pacientov s MG-ADL skóre 6 a viac bodov sme upravili na 80 % na základe konzultácie s odborníkom B. Odborník uvádza, že za refraktérnych (alebo v súčasnosti skôr používané za ľudí s aktívnou gMG) by považoval pacientov, u ktorých sa nedarí udržať MG nižšie ako 5 bodov napriek liečbe. Zároveň uviedol, že z pacientov, ktorí majú skóre nad 5 a viac, by odhadoval 80-90 % pacientov vhodných na liečbu Solirisom (MG-ADL skóre 6 a viac).
- V SÚKL DR odhadoval penetráciu trhu 32,14 % v 1. roku, 35,71 % v 2. roku, 42, 86 % v 3. roku, 48,21 % v 4. roku a 53,57 % v 5. roku). Použitú penetráciu neakceptujeme z dôvodu, že nepokladáme za reálny nástup na 53,57 % pacientov až v 5. roku. Z toho dôvodu sme nastavenie upravili a použili sme penetráciu 30 % v 1. roku, 45 % v 2. roku a 60 % od 3. roka. Predpokladáme, že zvyšných 40 % pacientov by liečbu neužívalo nikdy a to z rôznych dôvodov - dochádzanie do indikačných centier, účinná SOC terapia napriek refraktérnej myasténii, komorbidita pacientov, organizácia v zdravotníctve atď.
- **Neakceptujeme** nezapočítanie prevalencie do počtu pacientov, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:
  - Môžeme predpokladať, že počet pacientov 28 (polovica z 56 pacientov v podaní SÚKL v Českej republike), ktorých DR pomenoval ako noví pacienti, sú prevalentní pacienti, ktorí už sú diagnostikovaní a kategorizáciou liečiva EKV by ho začali užívať. Pri odvodzovaní tohto počtu DR vychádzal z celkového počtu pacientov 1 400, ktorý odvodil ako polovicu pacientov v SÚKL (z 2 800). Počet prevalentných pacientov (viď Tabuľka 26) sme upravili na základe nasledujúcich predpokladov:
    - Celkový počet pacientov sme upravili na 1 744 pacientov. Túto hodnotu uvádza DR v podaní lieku Vyvgart (ID konania 29028), pričom ako zdroj tohto údaju uvádza Register neuromuskulárnych chorôb, ktorý je zahrnutý v Národnom registri neurologických chorôb. Register neuromuskulárnych chorôb pokladáme za dôveryhodnejší zdroj, než je odhad použitý DR.
    - Na odvodzovanie počtu refraktérnych pacientov z celkového počtu pacientov sme použili rovnaké predpoklady pre zastúpenie pacientov pozitívnych na protilátky, refraktérnych pacientov a pacientov so skóre MG-ADL 6 a viac bodov ako pri odvodzovaní incidentných pacientov (viď vyššie).
  - Penetráciu trhu sme upravili na 30 % v 1. roku a 60 % od druhého roka. Opätovne predpokladáme, že 40 % pacientov by liečbu neužívalo z dôvodov, ktoré boli spomenuté pri incidentných pacientoch (viď vyššie).

Tabuľka 26: Odvodzovanie počtu incidentných a prevalentných pacientov použitých v modeli dopadu na rozpočet podľa NIHO

	Incidencia	Prevalencia
Počet pacientov s MG	115	1 744
Podiel pacientov pozitívne testovaných na protilátky	85,71 %	85,71 %
Počet pacientov pozitívne testovaných na protilátky	99	1 495
Podiel pacientov s gMG	69 %	69 %
Počet pacientov s gMG	68	1 031
Podiel refraktérnych pacientov	5-15 %	5-15 %
Počet refraktérnych pacientov	3-10	52-155
Podiel pacientov s MG-ADL $\geq$ 6	80 %	80 %
Počet pacientov s MG-ADL $\geq$ 6	3-8	41-124

Zdroj: NIHO spracovanie na základe údajov, ktoré boli poskytnuté DR

- **Neakceptujeme** nárazový prírastok pacientov v prvý mesiac v roku, ktorý bol aplikovaný v modeli. Počet pacientov sme rozdelili tak, aby bol ich nárast medzi cyklami v rámci jedného roka konštantný.
- **Neakceptujeme** modelovanie zotrvania na liečbe. V modeli dochádzalo k ukončeniu liečby 7,4 % pacientov každého pol roka. Nastavenie sme upravili na 1-mesačné cykly a to využitím konštanty odvodenéj z polročného zotrvania na liečbe použitého držiteľom registrácie.
- **Neakceptujeme** polročnú mieru ukončenia liečby 7,4%. Model sme upravili na 3,82% podľa použitej vo farmako-ekonomickom modeli, ktorá je odvodená zo štúdií REGAIN a jej pokračujúcej štúdie ECU-MG-302. Použitá miera ukončenia liečby zahŕňala ukončenie liečby z dôvodu vedľajších účinkov, odporúčania lekára a pod. Okrem toho sme v modeli zahrnuli ukončenie liečby pacientov, ktorým MG-ADL skóre nekleslo aspoň o 3 body. Nedostatočná odpoveď na liečbu v štúdiu REGAIN bola zaznamenaná u 15,3 % pacientov po 6. mesiaci liečby [66].
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov za EKU, ktoré sú započítané pre indukčnú a udržiavaciu fázu dokopy. V modeli dodanom DR boli vypočítané náklady na celú liečbu počas 5 rokov a vydelené na cyklus. Takýto prístup neprihliada na fakt, že počas iniciačnej fázy liečby je indikované iné dávkovanie liečiva. Náklady sme upravili tak, aby boli v iniciačnej fáze rozdielne než v udržiavacej, čo pokladáme za metodicky správnejšie.
- **Neakceptujeme** neaplikovanie relatívnej intenzity dávky. DR počítal so 100% RDI pri liečbe EKU. RDI sme upravili na 99,3% podľa RDI použitej vo farmako-ekonomickom modeli, ktorá je odvodená zo štúdie REGAIN.
- **V NIHO scenári neuvážujeme o nákladoch za SOC a klinické udalosti (exacerbácie, myastenické krízy).** O nákladoch o SOC neuvážujeme z dôvodu, že pacienti užívajú SOC počas aj po ukončení liečby EKU a náklady sú v oboch ramenách rovnaké počas celej modelovanej doby. Náklady na klinické udalosti sme nezobrali do úvahy, nakoľko z FEM podľa NIHO vyplýva, že rozdiel v zastúpení pacientov medzi ramenami, ktorí majú exacerbácie alebo myastenické krízy, je počas prvých 5 rokov zanedbateľný. Modelovanie týchto nákladov podľa FEM by prinášalo zanedbateľné zmeny vo výsledku a malý rozdiel medzi ramenami.

### 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, bude sumárna úhrada VZP za Soliris v tretí rok vo výške ■-mil. eur pri spodnej hranici 5 % refraktérnych pacientov a vo výške ■-mil. eur pri hornej hranici 15 % refraktérnych pacientov.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme vysokú. Neistota spočíva najmä v odvodzovaní počtu pacientov. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (Tabuľka 27) a obdobia (Tabuľka 29).



Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, dolná hranica (zaradenie k 03/2024)

	2024	2025	2026	2027	2028
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	11	14	4	2	2
počet pacientov na konci obdobia	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■	■	■

\*\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, horná hranica (zaradenie k 03/2024)

	2024	2025	2026	2027	2028
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	33	41	11	5	5
počet pacientov na konci roka	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■	■	■

\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, dolná hranica (zaradenie k 03/2024)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	13	14	2
počet pacientov na konci obdobia	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (hrubý = EKU)*	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade</b> ■ (čistý = EKU)	■	■	■

\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, horná hranica (zaradenie k 03/2024)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu EKU	40	41	5
počet pacientov na konci obdobia	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade ■</b> (hrubý = EKU)*	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade ■</b> (hrubý = EKU)*	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade ■</b> (čistý = EKU)	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade ■</b> (čistý = EKU)	■	■	■

\*Nakoľko sú rovnaké náklady na sprievodnú liečbu EKU+SOC vs. SOC, náklady na SOC nie sú započítané.

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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)

Klinické dáta preukazujú štatisticky významný prínos EKU v ukazovateli MG-ADL skóre oproti východiskovej hodnote medzi ramenami, viedol k štatisticky významnému prínosu v ukazovateli QMG aj v kvalite života. Z daného vyplýva pozitívny dopad užívania intervencie na zlepšenie zdravotného stavu pacienta a pozitívny vplyv na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie EKU. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník B uviedol, že liečivo v tomto zmysle neprináša pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti nijaké výzvy, avšak dodáva, že ochorenie nie je liečené na základe poznatkov modernej medicíny. U lekárov pracujúcich s gMG pacientmi môže nekategorizovanie Solirisu viesť k frustrácii zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Solirisu na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

Odborník B uvádza, že zdravotné poisťovne odmietajú schváliť liečbu na tzv. výnimky udelené zdravotnými poisťovňami v zmysle § 88 Zákona 363/2011, čo odôvodňujú nedostatkom financií, pričom v smerniciach Európskej únie je garancia práva na liečbu podľa najnovších medicínskych poznatkov pre pacientov so zriedkavými ochoreniami. Odborník dodáva, že pacienti, ktorí majú prístup k najnovším vedeckým článkom a komunikujú s pacientmi z iných krajín, sú značne frustrovaní a deprimovaní tým, že nie sú liečení na základe poznatkov modernej medicíny.

Problém so schvaľovaním liečiv na výnimku opisuje aj patientska organizácia Organizácia muskulárnych dystrofiíkov v SR, ktorá uvádza, že zdravotné poisťovne odmietajú pacientom liečbu hradit.

## 7.2. Organizačné aspekty

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

Eku sa užíva v úvodnej fáze v dávke 900 mg počas prvých 4 týždňov, následne v udržiavacej fáze 1 200 mg počas piateho týždňa, po ktorom nasleduje dávka 1 200 mg každých  $14 \pm 2$  dní. Liečivo je podávané intravenóznou infúziou v priebehu 25 – 45 minút (35 minút  $\pm$  10 minút). Pacientov je potrebné sledovať jednu hodinu po podaní infúzie. Je možné podávať infúzie aj v domácom prostredí pri dodatočných opatreniach. Soliris musí podávať zdravotnícky pracovník pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo neurologickými zápalovými poruchami [20]. Z daného dôvodu liečivo predstavuje organizačnú záťaž pre pacientov aj zdravotnícky personál.

Dodatočná záťaž pre pacientov a zdravotnícky personál vzniká z dôvodu potreby očkovania proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním Solirisu, pokiaľ riziko oneskorenia liečby Solirisom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Solirisom v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní [20].

Odborník A uvádza, že liečbu administruje lekár nervovosvalového centra alebo ambulancie. Odborník B upresňuje, že bežnú imunosupresívnu liečbu môže administrovať ambulantný neurológ so skúsenosťou s liečbou MG. Závažnejšie prípady MG sú riešené najprv v centrách, pričom po stabilizácii stavu sú pacienti odosielaní do ambulancií. Odborník B sa vyjadril, že hodnotené liečivo indikujú lekári neuromuskulárnych centier a je podávané cestou stacionára ambulantne.

### 7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR neuvádza návrh preskripčného obmedzenia, ani potrebu predchádzajúceho schválenia liečby zdravotnou poisťovňou. Z toho dôvodu navrhujeme, aby bolo indikačné obmedzenie upravené tak, aby hradenie liečby podliehalo predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne a zároveň bola pridaná špecializácia neurológ do preskripčného obmedzenia.

Na zväzanie je aj doplnenie indikačného obmedzenia o zúženie na centrá, ktoré DR v indikačnom obmedzení neuvádza. Ako uvádzame v podkapitole vyššie (viď podkapitola 3.2.3), podľa klinických odborníkov je liečivo administrované v neuromuskulárnych centrách alebo ambulanciách, pričom podľa odborníka B môže pacient so stabilizovaným stavom prejsť do starostlivosti v rajónnom pracovisku. Podľa odborníka B sa momentálne na Slovensku nachádzajú 3 neuromuskulárne centrá a to v Bratislave, Martine a Košiciach. V podaní lieku Vyvgart v podobnej indikácii (ID konania 29028) sú uvedené nasledujúce indikačné centrá:

- Univerzitná nemocnica Bratislava
- Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica
- Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice
- Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana Prešov
- Fakultná nemocnica Nitra
- Fakultná nemocnica Trnava
- Univerzitná nemocnica Martin
- Univerzitná nemocnica svätého Michala, a.s. Bratislava.

### 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Kanadská organizácia Muscular Dystrophy Canada [67] pre CADTH uviedla, že pacienti sú ochotní vysporiadať sa s nežiaducimi účinkami liečby, ak by liek viedol k zmenšenej intenzite exacerbácie. Väčšina používaných liečiv vedie k zníženiu počtu exacerbácií, ale nereguluje ich dopad na zdravie. Pacienti by preferovali, aby liečba viedla k zníženému počtu hospitalizácií.

#### 7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník B uviedol, že aktuálne všetci pacienti, u ktorých je indikovaná eskalácia liečby, nemajú prístup k liečbe. Odborník A sa vyjadril, že existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám, ale v dotazníku ich nešpecifikoval.

Pacientska organizácia Organizácia muskulárnych dystrofikov v SR uvádza, že pacienti majú ťažkosti s diagnostikou ochorenia a nastolením správnej liečby, pričom oba procesy trvajú dlhšie obdobie, počas ktorého sú intenzívne odkázaní na pomoc blízkych. Môžu mať problém s dochádzaním do špecializovaných centier, ktoré je zhoršené pri liečbe s krátkymi intervalmi podania. Predpokladáme preto, že časť tejto skupiny pacientov sa nedostáva k aktuálnemu štandardu liečby. Z vyjadrení organizácie vyplýva, že majú členov s vrodenou MG, ktorí nemajú žiadnu liečbu a nevedia, či nejaká liečba pre túto skupinu existuje.

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

Pacientska organizácia Organizácia muskulárnych dystrofikov v SR majú len jednu pacientku, ktorá má skúsenosť s liekom Soliris. Pacientka musela liečbu ukončiť kvôli komplikáciám s úhradou liečby, pričom momentálne sa lieči iným, dostupnejším liekom, podávaným v dlhších intervaloch (8 týždňov). Pacientska organizácia dodáva, že 2-týždňový interval Solirisu môže byť pre pacientov veľmi zaťažujúci aj kvôli preprave do špecializovanej ambulancie a následnej rekovalescencii po liečbe, čo znižuje benefit liečby pre pacientov. Organizácia uvádza, že pacienti majú problémy s neprekonateľnou únavou, spavosťou a zapojením sa do každodenného života, starostlivosťou o seba a svoju rodinu, zamestnaním, atď. Pacienti sú odkázaní na pomoc svojich najbližších, hlavne pri dennej starostlivosti a pri preprave, pretože majú problémy s dlhšou chôdzou a používaním verejnej dopravy a musia byť prepravovaní autom alebo sanitkou. S adekvátnou liečbou by sa vedeli vrátiť do bežného fungovania s malými obmedzeniami (pomoc potrebujú len pri fyzicky náročných úkonoch, čo zvládnu s pomocou rodiny). Pacienti sú tiež dlhodobo práceneschopní, čo vedie k zníženému príjmu a sťaženej sociálnej situácii (hlavne pri osamelom žijúcich pacientov a rodičov z rozvedených rodín), majú problémy s priznávaním invalidných dôchodkov.

Odborník B uviedol, že pre pacienta nie je natoľko relevantné klinické zlepšenie ako markantné zlepšenie kvality života a denných aktivít. Taktiež predpokladá, že bude podávanie EKV relevantné pre pacientov, ktorí sú kortikosteroidní. Nakoľko liečba kortikosteroidmi môže pri dlhodobom užívaní viesť k závažným nežiaducim účinkom, ako sú obezita, *diabetes*, hypertenzia, osteoporóza s patologickými fraktúrami, je možné, že užívanie EKV zníži potrebné dávky kortikosteroidov a tým zníži riziko nežiaducich účinkov. Odborník tiež uvádza, že pacienti sú značne frustrovaní a deprimovaní tým, že nie sú liečení na základe poznatkov modernej medicíny. Pacienti sú častokrát v produktívnom veku a z dôvodu pretrvávajúcej aktívnej symptomatiky vyžadujú udržiavaciu liečbu imunoglobulínmi a zároveň nie sú schopní plne sa zapojiť do pracovného života (časté PN, čiastočná alebo trvalá invalidita). Na základe spomenutého predpokladáme, že liečba EKV by mohla viesť k stabilizácii stavu a tým lepšiemu psychickému stavu pacienta a jeho schopnosti zapojiť sa do pracovného života.

#### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky vznikajúce vplyvom užívania lieku. Okrem toho by mali byť informovaní o dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

#### **7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Pacienti liečení Solirisom môžu mať zvýšenú náchylnosť na infekcie. Použitie Solirisu v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Liečba Solirisom sa nesmie začať u pacientov s nevylicenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*. Zraniteľní sú aj pacienti, u ktorých aplikácia infúzie alebo vakcinácia môžu vyvolať nežiaducu reakciu (napr. alergické reakcie). Rizikovou skupinu tiež predstavujú gravidné ženy, nakoľko sa u nich vzhľadom k nedostatku klinických dôkazov o bezpečnosti pre plod môže podávať liečivo len v nevyhnutných prípadoch. Dostupné informácie naznačujú, že EKU sa nevyklučuje do materského mlieka, napriek tomu by sa mali zvážiť prínosy dojčenia spoločne s užívaním EKU pre matku a dieťa vzhľadom na potenciálne nežiaduce účinky [20].

### **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): MUDr. Matej Palenčár  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.  
Autori: Mgr. Jana Blahová, PhD.  
Interná kontrola a konzultácie: Ing. Kristína Královičová  
Daniel Kozák, M.Sc.

### Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]  
Odborník B: [REDACTED]

Pacientske organizácie: Organizácia muskulárnych dystrofiíkov v SR: [REDACTED]

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Blahová J., Palenčár M., Šeliga, L., Královičová K.: Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu pacientov s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 43A; 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](http://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; Bird SJ, Shefner JM, Goddeau RP; Overview of the treatment of myasthenia gravis; dostupné k 06/2023; [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [2] Tarčák M.; Myasténia gravis; dostupné k 06/2023; <https://www.unilabs.sk/clanky-invito/myastenia-gravis>
- [3] Sitárová K; Myasténia gravis; Kapitoly modernej neurológie (atestačná práca), 2007
- [4] Lekár.sk; Ťažká myasténia; 2019; <https://lekar.sk/clanok/aka-myastenia>
- [5] Myasthenia-Gravis.com; Symptoms of Generalized Myasthenia Gravis; 05/2023; <https://myasthenia-gravis.com/generalized>
- [6] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al.; International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary; Neurology 87(4), 2016, p. 419-425; <https://n.neurology.org/content/87/4/419>
- [7] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Soliris a jeho prílohy; ID konania 28790; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28790>
- [8] Myasthenia-Gravis.com; Refractory Myasthenia Gravis; 07/2023; <https://myasthenia-gravis.com/clinical/treatment-refractory>
- [9] Martinka I. Eculizumab - možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiách; Neurologia 17(1); 2022; p.15-20; <https://www.amedia.sk/?amediaController=magazine&amediaMethod=content&amediaId=10068>
- [10] Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA); MGFA Clinical Classification – MGFA from Levine and Mazen with modification; dostupné k 06/2023; <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf>
- [11] Cleveland Clinic; Myasthenia Gravis (MG); dostupné k 06/2023; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17252-myasthenia-gravis-mg>
- [12] Cataneo AJM, Felisberto Jr. G., Cataneo, DC; Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis; Orphanet J Rare Dis 13,99; 2018; <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0837-z#citeas>
- [13] Witthayaweerarak J., Rattanalert N., Aui-Aree N.; Prognostic factors for conversion to generalization in ocular myasthenia gravis; Medicine (Baltimore) 100(19); 2021; e25899; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8133228/>
- [14] Špalek P.; Myasténia gravis v ambulancii praktického lekára; Via pract. 5(6); 2008, p. 256–261; <https://www.solen.sk/storage/file/article/a442a760271d1412a91ff0d83e10f0e4.pdf>
- [15] Martinka I., Cibulčík F., Bednařík J., Špalek P.; Okulárna myasténia gravis v Slovenskej republike; Cesk Slov Neurol N 80/113(2); 2017; p. 190-196; <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2017-2-3/okularna-myastenia-gravis-v-slovenskej-republike-60564>
- [16] Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA); What is myasthenia gravis?; dostupné k 06/2023; <https://myasthenia.org/MG-Education/What-is-Myasthenia-Gravis>
- [17] Myasthenia-Gravis.com; A Flare, an Exacerbation, or a Crisis; 06/2022; <https://myasthenia-gravis.com/living/flare-exacerbation-crisis>
- [18] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al.; International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update; Neurology 96(3); 2021; p.114-122; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884987/>
- [19] Wiendl H., Meisel, A.; Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome\\_2023-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-02.pdf)
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Soliris; použité v 06/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf)
- [21] Špalek P.; Myasténia gravis; Cesk Slov Neurol N 71/104(1); 2008; p. 7-24; <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2008-1-1/myastenia-gravis-37483>
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Meniston; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00755270.pdf>



- [23] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Syntostigmin; použité v 09/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=00318](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=00318)
- [24] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednison 5 Léčiva; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00779210.pdf>
- [25] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Immunoprin 100 mg; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00692191.pdf>
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Myfenax; použité v 09/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myfenax-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myfenax-epar-product-information_sk.pdf)
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ciclosporin Mylan; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00782975.pdf>
- [28] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Hydrocortison Vuab 100 mg; použité v 09/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=12124](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=12124)
- [29] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00706860.pdf>
- [30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dexametazón Krka; použité v 09/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00725961.pdf>
- [31] Špalek P.; Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení; Neurol. Praxi 12(6); 2011; p. 398–402; <https://www.neurologiepraxi.cz/pdfs/neu/2011/06/06.pdf>
- [32] Alcantara M., Sarpong E., Barnett C., et al.; Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis; European journal of neurology 28(2); 2021; p. 639-646; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14547>
- [33] Eienbröcker C., Seitz F., Spengler A., Kurz H., Seipelt M., Sommer N., Oertel W.H., Timmesfeld N., Tackenberg B.; Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation; Muscle Nerve 50(6); 2014; p. 999-1004; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710856/>
- [34] Conquer Myasthenia Gravis; MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Scale; 09/2022; <https://www.myastheniagravis.org/mg-activities-of-daily-living-mg-adl-scale/>
- [35] Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA); Resources for professionals; dostupné k 06/2023; <https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals>
- [36] Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al.; Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis; Muscle Nerve 60(1); 2019; p. 14–24; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619057/#mus26447-bib-0014>
- [37] Horáková M, Vohánka S; Škály a dotazníky používané u myasthenia gravis; Neurologia pre prax 18(5); 2017; p. 260-263; <https://www.solen.sk/storage/file/article/42854e81819f53bb8f1ecf5f88df5f65.pdf>
- [38] ClinicalTrials.gov; Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study); použité v 06/2023; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229>
- [39] Nowak RJ, Muppidi S, Beydoun SR, et al.; Concomitant Immunosuppressive Therapy Use in Eculizumab-Treated Adults With Generalized Myasthenia Gravis During the REGAIN Open-Label Extension Study; Front Neurol 11; 2020; 556104; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732596/>
- [40] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al.; Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study; Lancet Neurol 16(12); 2017; p. 976-986; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066163/>
- [41] Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, et al.; Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension; Neurology 96(4); 2021; e610-e618; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905790/>
- [42] ClinicalTrials.gov; Extension Study of ECU-MG-301 to Evaluate Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis; použité v 06/2023; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02301624>
- [43] CADTH; CADTH Common drug review: Clinical Review Report, Eculizumab (Soliris); 12/2020; 97 p; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0605-soliris-mg-clinical-review-report.pdf>
- [44] Alcantara M., Sarpong E., Barnett C., et al.; Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis; European journal of neurology 28(2); 2021; p. 639-646; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14547>

- [45] Eienbröcker C., Seitz F., Spengler A., Kurz H., Seipelt M., Sommer N., Oertel W.H., Timmesfeld N., Tackenberg B.; Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation; *Muscle Nerve* 50(6); 2014; p. 999-1004; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710856/>
- [46] CADTH; CADTH Common drug review: Pharmacoeconomic Report, Eculizumab (Soliris); 12/2020; 36 p.; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0605-soliris-mg-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
- [47] Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al.; German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases; *Neurology*. 94(3); 2020; p. e299-e313; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801833/>
- [48] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [49] NIHO; Kozak D, Stanak M; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezumibom, melfalanom a prednizónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2B; 2022; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [50] NIHO; Bačík A, Kozák D, Palenčár M; Liečivo darolutamid (Nubeqa) na liečbu kastročnej rezistentného nemetastatického karcinómu prostaty (nmCRCP); Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 06; 2022, Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [51] NIHO; Blahova J, Palencar M, Grajcarova L; Liečivo nintedanib (Ofev) na liečbu dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu č. 19/B; 2022; Bratislava: NIHO; <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [52] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2023 – 30.9.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 09/2023; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>
- [53] MZ SR; Databáza jednotkových zdravotných nákladov; 01/2022; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [54] MZ SR; Základné sadzby 2023 a KPP\_2023\_v1\_4; 11/2022; <https://www.cksdrg.sk/sk/documents>
- [55] Ciafaloni E., Massey J.M., Tucker-Lipscomb B., Sanders D.B.; Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study; *Neurology* 56(1); 2001; p. 97-9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148243/>
- [56] Drachman D.B., Adams R.N., Hu R., Jones R.J., Brodsky R.A.; Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis; *Ann N Y Acad Sci* 1132; 2008; p. 305-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390145/>
- [57] De Feo L.G., Schottlender J., Martelli N.A., Molfino N.A.; Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis; *Muscle Nerve* 26(1); 2002; p.31-6; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115946/>
- [58] Gladstone D.E., Brannagan T.H., Schwartzman R.J.; Prestrud A.A., Brodsky I.; High dose cyclophosphamide for severe refractory myasthenia gravis; *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75(5); 2004; 789-791; <https://jnnp.bmj.com/content/75/5/789.2>
- [59] Lehnerer S., Jacobi J., Schilling R., et al.; Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective; *J Neurol* 269(6); 2022; p. 3050-3063; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9120127/>
- [60] Muppidi S., Wolfe G.I., Conaway M., et al.; MG-ADL: still a relevant outcome measure; *Muscle Nerve* 44(5); 2011; p. 727-31; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006686/>
- [61] SÚKL; Správne konanie o lieku Soliris; spisová značka suksl82811/2023; Spisová dokumentácia: Verejné štrukturované podaní; použité v 09/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS82811%2F2023>
- [62] Martinka I., Fulova M., Spalekova M., Spalek P.; Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015; *Neuroepidemiology* 50(3-4); 2018; p. 153-159; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558746/>
- [63] Shah A.K.; Myasthenia Gravis; 10/2023; <https://emedicine.medscape.com/article/1171206-overview?form=fpf>
- [64] Garcia-Garcia J., Díaz-Maroto I., Martínez-Martín A., et al.; A series of patients with refractory myasthenia gravis; *Neurología (English Edition)* 38(4); 2023; p. 256-261; <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-a-series-patients-with-refractory-S2173580823000056>
- [65] Cortés-Vicente E., Álvarez-Velasco R., Pla-Junca F., et al.; Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome; *Annals of Clinical and Translational Neurology* 9(2); 2022; p. 122-131; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.51492>
- [66] Howard J.F. Jr, Karam C., Yountz M., et al.; Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses; *Ann Clin Transl Neurol* 8(7); 2021; p. 1398-1407; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8283175/>

---

[67] CADTH; CADTH Common drug review: Patient Input; Eculizumab (Soliris); 04/2020; 7 p.; [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0605\\_Soliris%20MG\\_PI%20Submission.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0605_Soliris%20MG_PI%20Submission.pdf)

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

#### Vstup odborníka A

Liečivo ekulizumab (liek Soliris) na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis

<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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	lekár
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):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Zlepšenie klinického stavu 2. zníženie relapsov ochorenia a zlepšenie kvality života 3. áno
<b>A0023</b> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	

<p>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, prosím napíšte ktoré.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5 pacientov v rámci nervovosvalového centra</li> <li>mladí pacienti s častými relapsami ochorenia, bez dostatočného efektu doterajšej imunosupresívnej a imunomodulačnej liečby</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? (V prípade, ak sa na liečbu pacientov v súčasnosti používa chronický intravenózný imunoglobulín a chronická plazmaferéza, v akých intervaloch sú liečby podávané (každý druhý týždeň, raz za mesiac, raz za dva mesiace...)?)</li> <li>Existujú národné ŠDTP?</li> <li>Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>obvodným neurológom event. V rámci neurologických oddelení</li> <li>kombinácia imunosupresívnej liečby + liečba IVIG – pri relapsoch plná dávka, následne pri nedostatočnej kontrole ochorenia a zhoršovaniach stavu udržiavacia dávka 1x/ 4-5 týždňov, liečebná plazmaferéza-velkoobjemová pri relapsoch, v prípade nedostatočnej kontroly nad ochorením 1x za 4-6 týždňov</li> <li>nie, riadime sa medzinárodnými štandardnými postupmi</li> <li>imunosupresívna a symptomatická liečba</li> </ol>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Lekár nervovosvalového centra/ ambulancie</p>
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>áno</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>nie</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť</p>	<p>Lekár nervovosvalového centra/ ambulancie</p>

predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostupnosť veľkoobjemovej plazmaferézy</li> <li>• výpadky v dostupnosti IVIG, nedostupnosť subkutánneho podávania IVIG</li> <li>• zlyhávanie imunosupresívnej liečby, NÚ pri dlhodobom užívaní, zlyhávanie liečby IVIG pri častej aplikácii</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostupnosť efektívnej biologickej liečby u pacientov s refraktérnou seropozitívnou MG, nakoľko je už biologická liečba bežne dostupná u iných autoimunitných ochorení, aj mimo našej odbornosti.</li> <li>• Umožniť pacientom modernú liečbu ochorenia aj za účelom zníženia komplikácií a NÚ imunosupresívnej liečby</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

### Vstup odborníka B

Liečivo ekulizumab (liek Soliris) na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis

<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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Neurológ
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):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<p><b>B0002</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Za relevantné klinické ukazovatele považujem stabilizáciu stavu pacienta (bez výskytu exacerbácií -t.j. zhoršovania myasténie), napriek znižovaniu dávok konvenčných imunosupresív), zlepšenie klinického stavu (hodnotené v bežnej klinickej praxi dotazníkom MGC) a najmä zlepšenie kvality života a bežných denných aktivít pacienta, nakoľko pre pacienta nie je relevantné až tak klinické zlepšenie ako markantné zlepšenie týchto ukazovateľov (hodnotené najmä dotazníkom MG-ADL).</li> <li>Vo všetkých štúdiách týkajúcich sa liečby myasténie gravis je za klinicky významnú odpoveď považované zlepšenie v skóre MG-ADL (Myasthenia Gravis - Activities of Daily Living) o 2 body a viac</li> <li>Toto liečivo má určite klinický prínos pre časť pacientov s MG, ktorí sú refraktérni na konvenčnú imunosupresívnu liečbu – to znamená že napriek liečbe jedným alebo viacerými imunosupresívnymi preparátmi vrátane kortikoidov (súčasne alebo postupne) v dostatočne dlhom trvaní (súhrnne 1 rok) a v adekvátnej dávke sa nedosiahne MG ADL skóre 5 a menej bodov. Alebo pri liečbe minimálne jedným imunosupresívnym preparátom majú opakované exacerbácie stavu (zvýšenie MG-ADL skóre o 2 a viac bodov) vyžadujúce indikáciu intravenózneho imunoglobulínu alebo veľkoobjemových plazmaferéz najmenej 3x za posledný rok. Tiež sem patrí skupina pacientov, u ktorých závažné nežiaduce účinky</li> </ol>

	<p>konvenčnej imunosupresívnej liečby alebo jej kontraindikácie neumožňujú liečbu v plnej dávke, rozsahu (napr. kombinácia liečiv) a trvaní a nedochádza u nich pri redukovanej dávke a trvaní liečby k uspokojivej kompenzácii ochorenia (MG ADL 5 a menej bodov). Poslednú skupinu tvoria pacienti tzv. kortikodependentní. Na určitej dávke kortikoidov majú výborne kompenzovanú myasténiu gravis s MG ADL obvykle 0 až 1 bod, ale pri znížení dávky kortikoidov pod určitú hranicu (ktorá je individuálna a nezriedka predstavuje 20 až 30 mg prednisonu denne) dochádza k rozvoju exacerbácie. Pri návrate na pôvodnú dávku obvykle sa ťažkosti redukujú, ale hrozia závažné nežiaduce účinky z dlhodobej krtikoterapie (obezita, diabetes, hypertenzia, osteoporóza s patologickými fraktúrami).</p>
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jedná sa o malú skupinu pacientov, nakoľko veľká väčšina pacientov reaguje adekvátne na konvenčnú imunosupresívnu liečbu a ochorenie je u nich veľmi dobre kontrolované a nežiaduce účinky sú tolerovateľné. Z našich skúseností môžeme odhadnúť že aktuálne by biologická liečba (inhibítory komplementu, antagonisty neonatálnych Fc receptorov) bola indikovaná u malej skupiny pacientov. Podľa údajov zo svetovej literatúry je refraktérnych 5-10 percent pacientov. Na Slovensku však máme dlhoročnú tradíciu v dispenzarizácii a liečbe myasténiu gravis, preto u nás by boli počty pacientov vyžadujúcich liečbu podstatne nižšie, za najbližších 5 rokov by to mohlo byť odhadom 40-50 pacientov, pričom aktuálne je asi do 20 indikovaných pacientov, pričom dvaja sú už na liečbe ravulizumabom už v súčasnosti</li> <li>2. U pacientov s generalizovanou séropozitívnou myasténiou gravis nepredpokladám žiadnu podskupinu, u ktorej by boli toto liečivo menej efektívne, nakoľko ochorenie je sprostredkované IgG3 a IgG1 protilátkami aktivujúcimi komplement.</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Z pohľadu neuromuskulárnych ochorení nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? (V prípade, ak sa na liečbu pacientov v súčasnosti používa chronický intravenóznym imunoglobulín a chronická plazmaferéza, v akých intervaloch sú liečby podávané (každý druhý týždeň, raz za mesiac, raz za dva mesiace...)?)</li> <li>3. Existujú národné ŠDTP?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ekulizumab je indikovaný len na liečbu AChR séropozitívnej myasténiu gravis. Preto je diagnóza stanovená na základe typickej anamnézy, klinického obrazu, pozitívnej odpovede na podanie inhibítorov acetylcholínesterázy a na základe pozitivity protilátok proti acetylcholínovým receptorom. Cesta pacienta je väčšinou taká, že sa dostáva od obvodného lekára, menej často od ORL lekára alebo oftalmológa k neurológovi, ktorý ochorenie buď diagnostikuje alebo s vysokým podozrením naň odošle do neuromuskulárneho Centra (Bratislava, Martin, Košice).</li> <li>2. Základom liečby generalizovanej MG je inhibítor acetylcholínesterázy (v súčasnosti používaný len Mestinon), kortikoidy a nesteroidné imunosupresíva. Plazmaferéza/i.v. imunoglobulín sú intervenčnou imunoterapiou, ktorá sa využíva v liečbe ťažších exacerbácií, fulminantného priebehu novo diagnostikovanej MG a v liečbe myastenických kríz skutočných či hroziacich. V prípade nedostatočného účinku kombinovanej imunosupresívnej perorálnej liečby indikujeme chronickú udržiavaciu liečbu intravenóznym imunoglobulínom v cca. 1-mesačných intervaloch. Chronická liečba plazmaferézami sa neindikuje z dôvodu ťažkej dostupnosti, logistických ťažkostí (nutnosť hospitalizácie, atď).</li> <li>3. Na Slovensku nemáme vypracované národné štandardné postupy. Na Slovensku však vzniklo centrum pre liečbu myasténiu gravis už v r. 1978. Odvtedy boli všetci pacienti dispenzarizovaní a liečení na jednom pracovisku pod vedením doc. MUDr. Špaleka, ktorý bol európskym lídrom v liečbe MG. V minulosti v období ČSSR bola aj časť pacientov</li> </ol>



	<p>z ČR liečená v Bratislave. Naše liečebné stratégie boli implementované na základe dlhoročných klinických skúseností a kontinuálne sa odovzdávajú v rámci Centra a tiež ďalším neurológom zo SR v rámci pravidelných odborných kongresov, sympózií a prostredníctvom intenzívnej publikačnej činnosti. Samozrejme zohľadňujeme aj najnovšie poznatky a literárne odporúčania (International Consensus Guidance (2016,2020). Avšak je nutné podotknúť, že celosvetovo sa veľmi výrazne líši stratégia liečby MG. V porovnaní hlavne s anglosaskými krajinami máme agresívnejšiu stratégiu liečby, ale efektívnosť konvenčnej liečby je výrazne vyššia u nás ako v týchto krajinách (s vyšším výskytom nežiaducich účinkov, ale väčšina je tolerovateľná, ľahkej alebo strednej intenzity). Preto nedostatočnú účinnosť liečby a nutnosť eskalácie liečby zaznamenávame u podstatne nižšieho počtu pacientov ako v krajinách napr. západnej Európy a USA.</p> <p>4. Hodnotené liečivo je spolu s ďalšími registrovanými preparátmi (ravulizumab, efgartigimod a v dohľadnej dobe aj rozanolizumab) poslednou líniou liečby zatiaľ</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Bežnú imunosupresívnu liečbu môže administrovať aj ambulantný neurológ so skúsenosťou s liečbou MG, závažnejšie prípady sú riešené v centrách. Následne po stabilizácii stavu sú pacienti odosielaní do rajónu. Hodnotené liečivo indikujú lekári neuromuskulárnych centier a je podávané cestou stacionára ambulantne</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Existujú. Všetci pacienti, u ktorých je indikovaná eskalácia liečby, prakticky nemajú prístup k liečbe. Napriek tomu, že je indikácia v SPC, pacienti majú preukázateľne významný deficit (MG ADL 5 a viac bodov) napriek viacerým druhom imunosupresívnej liečby, <b>zdravotné poisťovne nemajú absolútne žiadnu vôľu schváliť výnimku na podávanie liečbu. Pritom je zarážajúce a úplne absurdné, že je im zo zákona umožnené uviesť ako jediný dôvod neschválenia výnimky finančné hľadisko (nedostatok finančných prostriedkov na liečbu registrovanými nekategorizovanými liekmi). Nemajú povinnosť uviesť medicínske argumenty neschválenia liečby.</b> Navyše to je pravdepodobne v rozpore so smernicami Európskej únie, ktoré garantujú pacientom so zriedkavými ochoreniami právo na liečbu podľa najnovších medicínskych poznatkov</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>V tomto zmysle neprináša nejaké výzvy. Najväčšou etickou výzvou, že vedome len na základe argumentu že nie je dostatok financií na túto liečbu diskriminujeme určitú skupinu obyvateľstva, ktorá si svoje ochorenie nezapríčnila a neliečime ich adekvátne na základe poznatkov modernej medicíny. Zároveň diskriminujeme aj našich občanov SR v porovnaní s inými európskymi štátmi, kde je liečba dostupnejšia. Pacienti majú dnes prístup k moderným informačným technológiám, majú prístup k vedeckým článkom častokrát a komunikujú aj s pacientmi z iných krajín- a sú značne frustrovaní a deprimovaní tým, že náš štát im odmieta poskytnúť šancu na plnohodnotný život. A hovoríme o pacientoch často v produktívnom veku, ktorý z dôvodu pretrvávajúcej aktívnej symptomatiky vyžadujú tiež drahú udržiavaciu liečbu imunoglobulínmi a zároveň nie sú schopní plne sa zapojiť do pracovného procesu (časté PN, čiastočná alebo trvalá invalidita).</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hodnotené liečivo predpisujú neurológovia v špecializovaných centrách a ambulanciách.</p> <p>Kritériá sú uvedené v SPC príslušného lieku. V štúdiu ECU-MG-301 boli pacienti s gMG s pozitívnym serologickým testom na protilátky proti AChR, v triede II až IV podľa klinickej klasifikácie MGFA (<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>) a s celkovým skóre <math>\geq 6</math> v MG-ADL). Všetci pacienti zahrnutí do skúšania mali refraktérnu gMG a spĺňali nasledujúce vopred definované kritériá:</p> <p>1) Zlyhanie liečby 2 alebo viacerými imunosupresívami (buď v kombinácii alebo ako monoterapia), ktorá trvala najmenej 1 rok, čo znamená, že u pacientov</p>

	<p>pokračovalo zhoršenie schopnosti vykonávať každodenné aktivity napriek liečbe imunosupresívami.</p> <p>ALEBO</p> <p>2) Zlyhanie liečby aspoň jedným imunosupresívom a na kontrolu symptómov bola potrebná dlhodobá výmena krvnej plazmy alebo i.v. Ig, čo znamená, že liečba svalovej slabosti u pacientov vyžadovala výmenu krvnej plazmy alebo i.v. Ig na pravidelnej báze najmenej každé 3 mesiace počas predchádzajúcich 12 mesiacov.</p> <p>Tiež by cieľovou skupinou mali byť pacienti, u ktorých kontraindikácie (morbídna obezita, aktívna vredobá choroba, nekompezovaný diabetes, ťažká osteoporóza, tromboembolické choroby v anamnéze, antikoagulačná liečba, ťažká hepatopatia, poruchy krvotvorby, psychické poruchy) a nežiaduce účinky liečby (rozvoj DM, osteoporotické fraktúry, trombóza hlbokého venózneho systému DKK, perforácia čreva, psychotické stavy a ťažké depresívne poruchy, hepatopatia, útlm kostnej drene) neumožňujú použiť konvenšnú imunosupresiu v plnej dávke a trvaní, pričom pri tejto redukovanej liečbe sa nedosiahne uspokojivá kompenzácia ochorenia.</p>
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizovaná myasténia gravis je závažné ochorenie, ktoré má vysoké riziko priameho ohrozenia pacienta na zdraví. Zároveň výrazne znižuje kvalitu života pacienta, vykonávanie bežných denných výkonov vrátane osobnej hygieny a sebaobsluhy, pracovného a spoločenského zaradenia</li> <li>• Eculizumab má jednoznačné miesto v liečbe generalizovanej myasténie gravis spolu s ostatnými inhibítormi komplementu a antagonistami Fc receptorov ako ďalšia lúnia liečby pri zlyhaní konvenčnej imunoterapie</li> <li>• Cieľovou skupinou tohto lieku by mali byť pacienti refraktérni na liečbu, pacienti so závažnými kontraindikáciami a/alebo nežiaducimi účinkami liečby u ktorých ochorenie nie je dostatočne kompenzované (MG ADL viac ako 5 bodov) a kortikodependentní pacienti.</li> <li>• Biologická liečba je síce drahá, ale výdaje vynaložené na chronickú liečbu imunoglobulínom a plazmaferézami, na opakované hospitalizácie pre exacerbácie stavu, myastenické krízy a riešenie komplikácií liečby, na opakovanú prácu neschopnosť alebo čiastočnú, resp. trvalú invaliditu u pacientov v produktívnom veku sú tiež značné</li> <li>• Biologická liečba vrátane eculizumabu umožňuje znížiť až vysadiť liečbu inými imunosupresívami vrátane kortikoidov, stabilizovať príznaky MG a zlepšiť kvalitu života</li> <li>• Dostupnosť uvedenej liečby vrátane eculizumabu je nízka, i keď sa týka v podstate malého počtu pacientov z celkového počtu pacientov s MG liečených v SR.</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 9.3. Vstupy patientských organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup patientskej organizácie

Liečivo ekulizumab (liek Soliris) na liečbu refraktérnej generalizovanej myasténie gravis

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	Organizácia muskulárnych dystrofií v SR
Pracovná pozícia	████████████████████
Krátky opis organizácie	Pacientska organizácia pre pacientov s nervovosvalovými chorobami s celoslovenskou pôsobnosťou
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Rozhovory s členmi, telefonický a e-mailový kontakt
<b>Život s ochorením</b>	
<p><b>A0005, A0004, H0002</b></p> <p>Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Zmenil sa výrazne, nakoľko ochorenie výrazne ovplyvňuje mobilitu a výkonnosť, pacienti pociťujú neprekonateľnú únavu, spavosť a nedokážu sa zapojiť do každodenných bežných činností, starostlivosť o seba alebo svoju rodinu, zamestnanie a pod.</p> <p>Tieto stavy nasvedčujú, že treba vyhľadať lekára, najskôr všeobecného, ale po mesiacoch neúspešnej liečby sa pacienti sú odoslaní k špecialistovi, najčastejšie k rajónnemu neurológovi, ktorý ak má podozrenie na myasténiu, odošle ich k do špecializovanej ambulancie.</p>

<p><b>H0002</b> Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrad, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Pacienti sú odkázaní na pomoc svojich najbližších, hlavne pri dennej starostlivosti a pri preprave, pretože nevládzu dlhšie chodiť, prípadne používať hromadnú dopravu, musia byť prepravovaní autom alebo sanitkou.</p> <p>V týchto prípadoch dlhšie trvá stanovenie správnej diagnózy, preto sú pacienti odkázaní hlavne na pomoc svojich najbližších, lebo sa nepozná dôvod ich zdravotných ťažkostí. Tiež dlhšie trvá nastavenie liečby, ktorá im zaberie. Ak liečba zaberie, zdravotný stav sa natoľko zlepší, že sa vrátia do bežného fungovania s malými obmedzeniami. Vedia sa postarať sami o seba aj o rodinu. Ak liečba zafunguje. Pomoc potrebujú len pri fyzicky náročných úkonoch, čo väčšinou zvládnu aj s pomocou rodiny.</p> <p>Pacienti sú kvôli zdravotným ťažkostiam dlhodobo na PN, t. j. majú dlhodobo znížený príjem a ich sociálna situácia býva komplikovaná, hlavne ak sú osamelo žijúci alebo jednorodičia. Sú zaznamenané následné ťažkosti s priznávaním invalidných dôchodkov.</p>
<b>Diagnostika a cesta pacienta</b>	
<p><b>A0024</b> Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Cesta pacienta k diagnóze je rôzne dlhá, je to individuálne. Niektorí pacienti dlhodobo pociťovali ťažkosti, ale k dg sa dostali až o niekoľko mesiacov, hlavne ak mali aj iné zdravotné problémy, s ktorými sa to mohlo zamieňať. Niektorí lekári nemajú skúsenosť s touto dg, preto im pri týchto ťažkostiach nenapadne hneď, až neskôr.</p>
<p><b>A0025</b> Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.</li> <li>2. Imuran, mestinon, Imunoglobulíny, plazmaferézy</li> <li>3. Je to individuálne, niektorým zaberá, iným menej. Niektorí pacienti pociťujú nežiaduce účinky lieku Imuranu. Uprednostňujú podávanie liečby v domácom prostredí, kvôli náročnosti prepravy do centra.</li> </ol>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Máme členov s vrodenu dg myasténia gravis, ktorí žiadnu liečbu nemajú. Nevieme, či je vôbec nejaká liečba.</p>
<b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b>	
<p><b>H0100</b> Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo</p>	<p>S liečivom osobnú skúsenosť nemá žiadny pacient ani pacientka, ktorých poznáme, liečia sa inými liekmi, títo pacienti sú stabilizovaní a nemajú potrebu meniť liečbu. Liek Soliris nepoznajú.</p>

<p>zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Vieme o jednej pacientke, ktorá skúsenosť mala na kratšie, ale kvôli komplikovanosti s úhradou liečby – poisťovňa odmietala úhradu – sa lieči iným, dostupnejším liekom, ktorý je podávaný v intervale 8 týždňov, na rozdiel od lieku Soliris, ktorý sa podáva v intervale 2 týždne. Takto krátky interval môže byť pre pacientov veľmi zaťažujúci aj kvôli preprave do špecializovanej ambulancie.</p>
<p><b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie</p>
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Komplikovaný proces úhrady lieku cez výnimku, niektoré ZP liečbu nechcú pacientom hradiť. Problémom je aj krátky interval medzi jednotlivými podaniami liečby, kvôli preprave a následnej rekonvalescencii po liečbe, sa v takomto prípade benefit liečby pre pacientov znižuje.</p>
<p><b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>Myslíme si, že pre patientsku komunitu je dôležité, aby mala zastúpenie v patientskej organizácii, ktorá má dobrú spoluprácu so špecialistami, kvôli prenosu dôležitých informácií.</p>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Včasná a jednoduchšia cesta k diagnostike</li> <li>• Dostupná liečba plne hrazená zo zdravotného poistenia</li> <li>• Dostupnosť následnej zdravotnej starostlivosti – fyzioterapia, kúpeľná liečba</li> <li>• Zachytenie v sociálnom systéme – pomôcky, starostlivosť, sociálne poistenie – invalidné dôchodky</li> <li>• Podpora patientskej komunity</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

#### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ekulizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy v zmysle zákona § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. cez portál kategorizácie a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty, pričom žiadosť o súčinnosť č. 2 sa netýkala indikácie v tomto hodnotení. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Výzva č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 27.09.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť porovnanie výsledkov účinnosti a bezpečnosti ekulizumabu voči komparátoru intravenózne imunoglobulín (IVIg) v udržiavacej liečbe + štandardná terapia (SOC, z angl. standard of care) na liečbu pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre $\geq 6$ , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu.	DR nedoplnil kombináciu IVIg v udržiavacej liečbe + SOC ako komparátor. Zdôvodnil to tým, že IVIg je určený na zvládnutie akútnej krízy alebo exacerbácie. Taktiež to odôvodnil vyjadrením klinického odborníka, podľa ktorého neexistujú dostatočné dôkazy o funkčnom zlepšení alebo kortikosteroidoch šetriacom účinku IVIg. Odborník tvrdí, že chronická udržiavacia liečba IVIg bola u pacientov neefektívna.	Odpoveď neakceptujeme, nakoľko používanie kombinácie IVIg v udržiavacej liečbe s SOC pri liečbe refraktérnej gMG máme potvrdené odborníkmi a existujú aj klinické dôkazy o jej účinnosti. No vzhľadom k malej robustnosti tohoto dôkazu nepovažujeme absenciu porovnania s IVIg za nevyhnutnú pre stanovenie nákladovej efektívnosti EKU. Chýbajúce porovnanie s týmto komparátorom však pokladáme za veľký zdroj neistoty. Viac viď podkapitola 3.2.4.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 26.06.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 30.06.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie publikácie a jej erráta k štúdiu REGAIN	DR doložil požadované publikácie.	Odpoveď akceptujeme.
Upresnenie, akým bude hrazené očkovanie proti meningokokom (preplácanie očkovania DR, poisťovňami, pacientmi)	DR objasnil, že vakcína je zabezpečená 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 číslo 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 28.08.2023	Dátum odpovede: 06.09.2023	
Objasnenie, na základe akých predpokladov je odvodený ročný nárast AG-MDL skóre o 0,5 bodu v ramene s placebom.	DR objasnil, že predpoklad bol stanovený kvalifikovaným odhadom na podklade diskusie s odborníkmi.	Po konzultácii s klinickým odborníkom nastavenie akceptujeme.
Doplnenie zdroja č. 69 z farmako-ekonomického rozboru lieku Soliris: AstraZeneca. AdBoard ČR. 2023. data on file. Zároveň objasnenie, na základe akých dát (príp. vedeckej publikácie) je odvodené percentuálne zastúpenie pacientov, budú mať nežiaduce udalosti spôsobené liečbou kortikosteroidmi, v prípade, ak v zdroji nie je uvedené.	DR sa vyjadril, že rovnaký počet pacientov s nežiaducimi udalosťami spôsobenými liečbou kortikosteroidmi bol použitý v žiadostiach ID konania 24000 a ID konania 24001.	Odpoveď akceptujeme.
Dodanie potrebnej štúdie a zdroja, z ktorého DR čerpal ročné prerušenie liečby.	DR dodal štúdiu a uviedol, že s ňou bol porovnávaný interný zdroj.	Odpoveď akceptujeme. Neakceptujeme použité ročné prerušenie liečby, viac vid' podkapitola 5.2.6.
Predloženie podrobného výpočtu údajov, na základe ktorých bola odvodená cieľová populácia pacientov, ktorá vstupuje do analýzy dopadu na rozpočet, vrátane zdrojov čiastkových vstupov, a uvedenie všetkých predpokladov pre tieto výpočty.	DR dodal potrebné dáta.	Odpoveď akceptujeme.