

Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu myasténie gravis

Hodnotenie zdravotníckej technológie

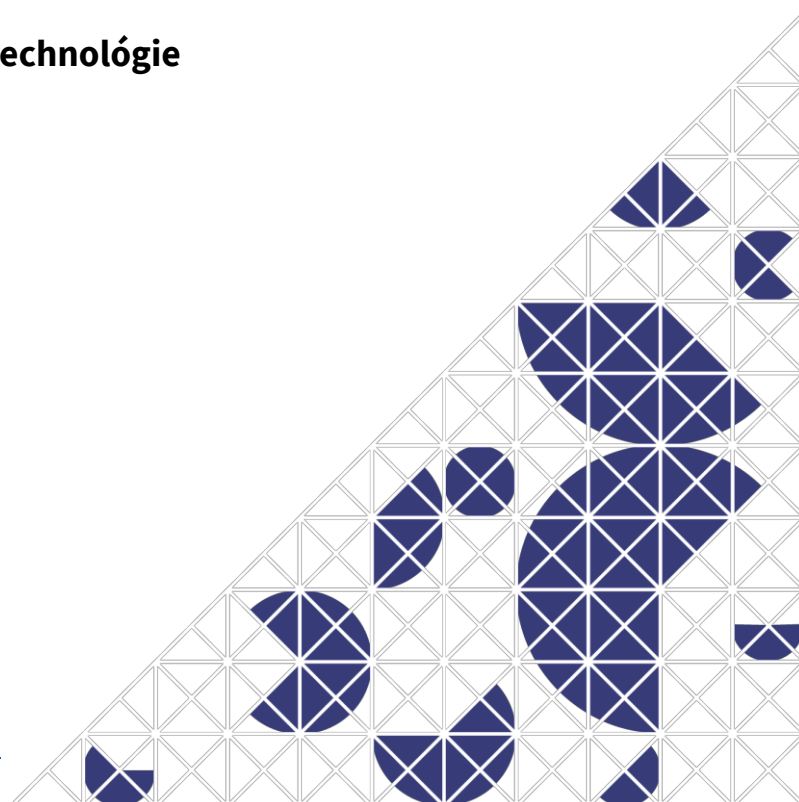
Číslo žiadosti:
29028

ATC skupina:
L04AA58

ŠÚKL kód:
1841E

Publikované dňa:
10.1.2024

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: 47/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza.....	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) [,]	16
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)	18
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	20
3.4. Opis intervencie (B0001) [14,18].....	20
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [].....	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) []	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	21
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) []	21
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [18]	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	25
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti.....	25
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	35
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	35
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	35
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	51
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	53
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	55
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	55
6.2. Základný scenár predložený DR.....	55
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	60

7.1. Etická analýza	60
7.2. Organizačné aspekty	61
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	61
7.4. Právne aspekty.....	62
8. Zdroje	64
9. Apendix	67
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	67
9.2. Vstup odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	67
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	71
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	71
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	72

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO	11
Tabuľka 2: Klasifikácia MG.....	17
Tabuľka 3: Podiel jednotlivých liečiv v klinickej praxi	22
Tabuľka 4: Podiel pacientov užívajúcich IVIg podľa skóre MG-ADL	22
Tabuľka 5: Prehľad klinických dôkazov o účinnosti liečby MG	23
Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 7: Prehľad užívanej liečby u AChR-Ab+ pacientov v ADAPT.....	27
Tabuľka 8: Prehľad relevantných štúdií	30
Tabuľka 9: Medián trvania liečebných cyklov a pacienti s CMI v štúdiu ADAPT+ (AChRAB+ pacienti)	32
Tabuľka 10: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 1 on-treatment, nastavenie DR	41
Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 2+ on-treatment, nastavenie DR	41
Tabuľka 12: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 1 off-treatment, nastavenie DR	41
Tabuľka 13: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA - cyklus 2 off-treatment, nastavenie DR	41
Tabuľka 14: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC v stave MG-ADL<5, scenáre predložené DR	41
Tabuľka 15: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC po trvalom ukončení liečby - scenáre	42
Tabuľka 16: Prechodové pravdepodobnosti v ramene SoC pre cykly 1, 2, 3, 4 a 5+, nastavenie DR	42
Tabuľka 17: Prechodové pravdepodobnosti pre stav MG-ADL<5 v ramene EFGA + SoC, nastavenie NIHO	43
Tabuľka 18: Výpočet miery výskytu exacerbácií	44
Tabuľka 19: Hodnoty utility pre obe ramená.....	46
Tabuľka 20: Výsledky regresnej analýzy utilít.....	46
Tabuľka 21: Dekrementy utilít.....	46
Tabuľka 22: AIC a BIC hodnoty parametrizácií	47
Tabuľka 23: Náklady na SoC.....	49
Tabuľka 24: Náklady na IVIg.....	49
Tabuľka 25: Ostatné náklady	50
Tabuľka 26: Výsledky základného scenára podľa DR	52
Tabuľka 27: Výsledky modelu podľa NIHO	53
Tabuľka 28: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	54
Tabuľka 29: Odhadovaný počet vhodných pacientov podľa DR.....	55
Tabuľka 30: Penetrácia v prevalentnej populácii podľa DR	55
Tabuľka 31: Miera ukončenia liečby (tzv. drop-out) z FEM.....	56
Tabuľka 32: Náklady za jednotlivé roky liečby efgartigimodom	56
Tabuľka 33: Miera ukončenia liečby (tzv. drop-out) z FEM.....	56
Tabuľka 34: Dopad na rozpočet podľa odhadu DR, rozpočítaný na roky	56
Tabuľka 35: Počet vhodných pacientov podľa NIHO.....	58

Tabuľka 36: Penetrácia lieku Vyvgart podľa NIHO – scenár A	58
Tabuľka 37: Penetrácia lieku Vyvgart podľa NIHO - scenár B.....	58
Tabuľka 38: Dopad na rozpočet podľa NIHO – scenár A.....	58
Tabuľka 39: Dopad na rozpočet podľa NIHO – scenár B.....	59
Tabuľka 40: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 12-mesačné obdobia, scenár A	59
Tabuľka 41: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 12-mesačné obdobia, scenár B	59

Obrázky

Obrázok 1: Výsledky MG-ADL, QMC, MGC a MG-QOL15r v AchR-Ab+ populácii v štúdiu ADAPT	28
Obrázok 2: Priemerné zmeny v celkových IgG a MG-QOL15r	29
Obrázok 3: Výsledky EQ-5D-5L a EQ-5D-5L VAS v AChR-Ab+ populácii v štúdiu ADAPT	29
Obrázok 4: Prehľad AE v štúdiu ADAPT	31
Obrázok 5: Schéma modelu dodaná DR	36
Obrázok 6: Schéma modelu podľa NIHO	36
Obrázok 7: Rozloženie pacientov v zdravotných stavoch v oboch ramenách v priebehu modelu v nastavení DR... 38	
Obrázok 8: Rozloženie pacientov v zdravotných stavoch v oboch ramenách v priebehu modelu v nastavení NIHO38	
Obrázok 9: Porovnanie rozloženia pacientov v ramene EFGA + SoC pri použití rôznych scenárov po trvalom ukončení liečby EFGA	39
Obrázok 10: KM dáta a extrapolované krivky ToT	48
Obrázok 11: KM dáta a extrapolované krivky ToT v 20-ročnom horizonte	48

Použité skratky

AE	Adverse Events - nežiaduce udalosti
AESI	Adverse Events of Special Interest - nežiaduce udalosti osobitného záujmu
ACh	acetylcholín
AChE	Acetylcholín-esteráza
AChEI	inhibítora acetylcholín-esterázy
AChR	acetylcholínový receptor
AChR-Ab	Acetylcholine receptor Antibody - protilátka proti acetylcholínovému receptoru
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
BIA	Budget impact analysis - analýza dopadu na rozpočet
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
CI	Confidence interval - interval spoľahlivosti
CMI	Clinically meaningful Improvement - klinicky významné zlepšenie
COVID-19	Coronavirus disease - 19 - ochorenie spôsobené vírusom SARS-COV-2
DR	držiteľ registrácie
EBM	Evidence based medicine - medicína založená na dôkazoch
ECU	Ekulizumab
EFGA	efgartigimod alfa
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EMG	elektromyografické vyšetrenie
EPP	end plate potential - potenciál koncovej platničky
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, 5 úrovní
EQ-5D-3L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, 3 úrovne
FcRn	neonatal Fc receptor
FEM	farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor

gMG	generalizovaná myasténia gravis
HR	Hazard Ratio - pomer rizík
HRQoL	Health related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment - hodnotenie zdravotníckych technológií
CHO	Chinese Hamster Ovary - ovária čínskeho škrečka
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IgG	Imunoglobulín G
IVIg	Intravenózne imunoglobulín
KM	Kaplan-Meier
LY	Life Year - rok života
MeSH	Medical Subject Heading - nadpisy medicínskych pojmov
MG	Myasténia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis - Activities of Daily Living - aktivity každodenného života pri myasténii gravis
MGC	Myasthenia Gravis Composite - kompozitné skóre myasténie gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America - Americká spoločnosť pre myasténiu gravis
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis - Quality of Life 15 revised
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb -10. revízia
MSE	Minimal Symptom Expression - minimálny výskyt symptómov
MuSK	Muscle Specific Tyrosine Kinase - svalovo-špecifická tyrozínkináza
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	neuroológ
NICE	The National Institute for Health Care and Excellence - anglická HTA agentúra
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network Meta-Analysis - z angl. sieťová meta-analýza
NMJ	Neuromuscular Junction - nervovosvalová platnička
NSI	nesteroidné imunosupresívum
OLE	Open Label Extension - nezaslepená pokračovacia štúdia
OR	Odds ratio
OS	Celkové prežívanie
PFS	Prežívanie do progresie
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
PLEX	Plasma exchange - plazmaferéza
QALY	Quality-adjusted Life Year - rok života v štandardizovanej kvalite
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RCT	Randomized Controlled Trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
SAE	Serious Adverse Events
SF	Safety factor - bezpečnostný faktor
SoC	Standard of Care - štandardná starostlivosť
SPC	Summary of Product Characteristics - súhrn charakteristických vlastností
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ToT	Time on Treatment - z angl. čas na liečbe
TX	treatment - liečba
VAS	Visual Analogue Scale - z angl. vizuálna analógová škála
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 lieku Vyvgart v indikácii liečba pacientov s generalizovanou myasténiou gravis, **pokiaľ**:

- držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■ eur za balenie, čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 8 986 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa návrhu nižšie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Indikačné obmedzenie (NIHO doplnenie zvýraznené):

„Hradená liečba sa môže indikovať ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), ktorí

- sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR-Ab+),
 - ich celkové skóre MG činnosti každodenného života (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 5 , s ≥ 50 % celkového skóre v dôsledku iných ako očných symptómov a
 - sú symptomatickí na **liečbe inhibítormi acetylcholín-esterázy (AChEI) a:**
 - **kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami (NSI), alebo**
 - **kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
 - **NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo**
 - **u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.**
- ~~alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIG/PLEX v predchádzajúcich 12 mesiacoch.~~

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:

- a) U pacienta nenastane ≥ 2 -bodové zníženie celkového skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou, a to najmenej po dvoch po sebe nasledujúcich liečebných cykloch
- b) Dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIG, PLEX) v posledných 12 mesiacoch.

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.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Odporúčame zvážiť zmenu IO (NIHO doplnenie zvýraznené) v časti „Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak...“ v bode b):

"b) **Relaps** vedúci k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIG, PLEX) v posledných 12 mesiacoch **počas liečby efgartigimodom alfa.**“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Myasténiá gravis (MG) je závažné nevyliciteľné neurologické ochorenie, vznikajúce na autoimunitnom podklade. MG patrí medzi zriedkavé ochorenia. Je vysoko zaťažujúca pre pacientov, pretože vyžaduje liečbu kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami (NSI), ktorá so sebou prináša mnohé nežiaduce účinky. Taktiež vystavuje pacientov riziku život ohrozujúcej myastenickej krízy. Liečba podľa

najnovších medzinárodných štandardov u pacientov s nedostatočne kontrolovanou MG zahŕňa aj liečbu efgartigimodom alfa.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **EFGA + SoC** = efgartigimod alfa ako prídavná liečba k štandardnej starostlivosti
- Komparátorom je režim:
 - **SoC** = štandardná starostlivosť
 - **IVIg** = intravenózne imunoglobulín v udržiavacej liečbe

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Efgartigimod alfa (EFGA) preukázal v štúdií ADAPT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá.**
 - V ramene EFGA bol podiel respondérov MG-ADL (z angl. Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living – myasténia gravis aktivity každodenného života) 68% oproti 30% v ramene PLA (OR = 4,95, CI 2,21-11,53, p<0,0001). V štúdiách ADAPT a ADAPT+ sa ukazovatele mortality nesledovali.
 - **Bezpečnostný profil bol porovnateľný.** Celkový výskyt nežiaducich udalostí (AE) bol nižší oproti placebo (77% vs. 84%), ale výskyt nežiaducich udalostí osobitného záujmu bol vyšší (46% vs. 37%).
 - Výsledky všetkých parametrov kvality života preukázali štatisticky významný rozdiel v prospech EFGA.
 - Výsledky poskytujú dôkaz iba o krátkodobej účinnosti (26 týždňov). V pokračovacej jednoramennej štúdií ADAPT+ efekt liečby pretrvával, ale dôkaz je nižšej kvality (jednoramenný, nezaslepený dizajn).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Efgartigimod alfa pri požadovanej výške úhrady 8 986,11 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia EFGA + SoC ICUR voči samotnému SoC vo výške ■■■ eur/QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota bola 202-tisíc eur/QALY. Zľava potrebná na splnenie kritérií nákladovej efektívnosti by v takomto prípade bola ■■■% (maximálna úhrada ■■■ €). V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
 - **Podľa NIHO nastavenia dosahuje EFGA + SoC ICUR voči SoC vo výške 1,71 mil. eur/QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota je 202-tisíc eur/QALY.** Klinický prínos EFGA voči komparátoru je ■■■ QALY.
- **Aby bol Vyvgart nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 8 986,11 eur.**

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nízkej kvality dát, ktoré boli použité vo farmakoekonomickom rozbere a modeli, chýbajúceho porovnania s IVIg v udržiavacej liečbe, nedostatočných dát pre modelovanie kortikosteroid-šetriaceho účinku a predpokladu o pretrvávaní prínosu liečby EFGA u časti pacientov aj po trvalom ukončení liečby.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Vyvgart v tretí rok od kategorizácie pri dvoch scenároch z dôvodu vysokej neistoty ohľadne počtu pacientov. Pri dolnej hranici podielu refraktérnych pacientov 5 % je odhadovaná úhrada v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur a pri hornej hranici podielu refraktérnych pacientov 15 % ■■■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Čistý dopad je totožný s hrubým dopadom, keďže sa jedná o prídavnú liečbu. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu vhodných pacientov.**

Zmena indikačného obmedzenia a iné aspekty hodnotenia

- Navrhovaná NIHO zmena opisu požadovanej predchádzajúcej liečby bola komunikovaná aj s DR a jej znenie bolo potvrdené klinickým odborníkom s výnimkou vyňatia vety: „alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIG/PLEX v predchádzajúcich 12 mesiacoch“. Napriek názoru odborníka odporúčame jej vyňatie. Máme za to, že budú obavy odborníka sú adresované, nakoľko pri takto formulovanom IO budú pacienti s dostatočne predliečenou MG zahrnutí do IO bez ohľadu na to, či dostávali záchrannú terapiu, alebo nie. Práve naopak ponechaním tejto formulácie by bolo možné liečbu indikovať aj pacientom, ktorí dostanú záchrannú terapiu, ale nie sú dostatočne nastavení na liečbu a teda nevyčerpali predchádzajúce možnosti liečby. Máme za to, že cieľová populácia, špecifikovaná v IO je takto v lepšom súlade s populáciou v klinických štúdiách a v analýze nákladovej efektívnosti.
- Liek Vyvgart nespĺňa kritériá uvedené v § 7 ods. 5 písm. c) zákona 363/2011 Z.z.. Na základe vstupov odborníkov máme za to, že pacienti v Slovenskej praxi sú liečení kombináciou AChEI (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 (viac v časti 3.9).
- V súvislosti s paralelne prebiehajúcim hodnotením lieku Soliris (liečivo ekulizumab, skr. ECU) v obdobnej indikácii uvádzame, že v doteraz vykonaných porovnaníach nebol preukázaný rozdiel medzi účinnosťou ECU a EFGA v hodnotenej indikácii. Vzájomné porovnanie týchto liečiv je zaťažené výraznou neistotou v dôsledku rôznych dávkovacích schém, ktoré vplývajú na vývoj veľkosti účinku v čase.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.6.2023
Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.6.2023
Doplnenie žiadosti¹	2.8.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	3.8.2023
Zverejnenie projektového protokolu	11.8.2023
Prerušenie konania č. 1	7.10.2023 – 6.11.2023 (06.10.2023 bola zverejnená výzva na opravu, 06.10.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	10.1.2024
Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho plynutia lehoty (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

¹ DR doplnil model dopadu na rozpočet, čo malo za následok resetovanie lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) • MKCH-10²: G70.0 • MeSH³: Myasthenia gravis <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s gMG pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s gMG pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru, ktorých celkové skóre je MG-ADL ≥ 5, s $\geq 50\%$ celkového skóre v dôsledku iných ako očných symptómov, ktorí sú symptomatickí na liečbe inhibítormi AChE alebo kortikosteroidmi alebo nesteroidnými imunosupresívami alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIg/PLEX v predchádzajúcich 12 mesiacoch. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií: <ol style="list-style-type: none"> a) U pacienta nenastane ≥ 2-bodové zníženie celkového skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou, a to najmenej po dvoch po sebe nasledujúcich liečebných cykloch b) Dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIg, PLEX) v posledných 12 mesiacoch. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin a v Univerzitetnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
--------------------------------	---

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Choroby nervového systému G0-G99

³ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Efgartigimod alfa + štandardná starostlivosť (Standard of Care, SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Efgartigimod alfa je fragment ľudského imunoglobulínu G, ktorý zvyšuje odbúravanie protilátok proti acetylcholínovému receptoru <ul style="list-style-type: none"> ○ Efgartigimod alfa sa podáva infúzne v liečebných cykloch, 1x týždenne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov. ● SoC (vid. nižšie) <p>MeSH: efgartigimod alfa, Standard of care</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>SoC pozostáva z kombinácií týchto liečiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pyridostigmín – inhibítor acetylcholinesterázy, používa sa ako symptomatická liečba v prvej línii u všetkých pacientov ● Prednizón - kortikosteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami ● Azatioprín – nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami ● Cyklosporín - nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami ● Cyklofosfamid - nesteroidné imunosupresívum, používa sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami ● IVIg (intravenózne ľudský imunoglobulín G) – IgG izolovaný z darcovskej plazmy, má širokospektrálny imunomodulačný účinok, podáva sa pri kríze alebo dlhodobo pri nedostatočnej účinnosti iných liečiv <p>MeSH: Standard of care, Pyridostigmine Bromide, Prednisone, Azathioprine, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Immunoglobulines intravenous,</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Celkové prežívanie <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● MG-ADL (MG- Activities of Daily Living – činnosti každodenného života) ● QMG (Quantitative MG test – kvantitatívny test MG) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HRQoL merané cez EQ-5D-5L vizuálnu škálu.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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 vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; 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 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).

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 4.8.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Nebolo nájdené žiadne publikované hodnotenie.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 7.8.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Nebola nájdená žiadna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KC) a kontrolované vedúcimi projektu (KK, MP).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 11.8.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli 11.8.2023 oslovení zástupcovia neurológov z klinickej praxe.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 4.8.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Organizácia muskulárnych dystrofikov, Slovenská asociácia zriedkavých chorôb, Slovenský pacient). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z nich.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by

mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrađeným 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 vyčiernením 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
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?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) [1,2]

Ochorenie

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie prejavujúce sa ako fluktuujúca svalová slabosť a únavnosť. Príznaky sa zhoršujú po námahe a v priebehu dňa a zlepšujú sa odpočinkom. Zhoršenie nastáva aj vplyvom tepla, stresu, infekcií a u žien potenciálne aj v menštruačnom období. Ako prvý príznak sa u 85% pacientov prejaví postihnutie okohybných svalov. Táto forma sa považuje za tzv. okulárnu. Asi u 50% týchto pacientov sa v priebehu dvoch rokov rozvinie generalizovaná forma MG (gMG). U 15% pacientov MG začína ako generalizovaná forma.

Príčinou MG je porucha funkcie nervovosvalovej platničky (NMJ – z angl. neuromuscular junction), kde signál z nervu prechádza do svalu prostredníctvom vyplavenia acetylcholínu (ACh) z neurónu a jeho následnej väzby na acetylcholínový receptor (AChR) na membráne svalovej bunky. Interakciou ACh a AChR vznikne EPP (end plate potential – potenciál koncovej platničky) a ten vyvolá akčný potenciál svalovej bunky. V NMJ je prítomný enzým acetylcholinesteráza (AChE), ktorý rozkladá ACh po prenose signálu. V zdravej nervovosvalovej platničke je mnohonásobný nadbytok AChR, takže EPP aj po niekoľkých signáloch a pri nižšej koncentrácii ACh je vyšší než prah potrebný k spusteniu akčného potenciálu. Tento mechanizmus sa nazýva bezpečnostný faktor (SF, z angl. safety factor) a zabezpečuje funkčnosť svalov aj po viacnásobnom aktivovaní. Pri MG však v NMJ nie je dostatočné množstvo AChR. To znefunkční SF a pri opakovanej stimulácii sa dostaví svalová slabosť. Najčastejšou príčinou nedostatku AChR je prítomnosť autoprotilátok typu IgG (imunoglobulín G) proti acetylcholínovému receptoru. Títo pacienti sa označujú ako AChR-Ab+ (z angl. Acetylcholin Receptor Antibody positive, pozitívni na protilátky proti AChR) a tvoria asi 85% pacientov s MG. Druhou najčastejšou príčinou sú protilátky proti proteínu označovanému MuSK (z angl. Muscle Specific Tyrosine Kinase – svalovo špecifická kináza). Tento enzým zohráva úlohu v tvorbe a usporiadaní receptorov v NMJ. Z 15% pacientov, ktorí nemajú protilátky proti AChR, je asi 40% pozitívnych na protilátky proti MuSK.

Bunky, ktoré produkujú IgG, sa nazývajú B-lymfocyty. Ich aktivovanie prebieha prostredníctvom interakcie s CD4+ T-lymfocytmi, ktoré sú špecifické pre daný antigén. T-lymfocyty dozrievajú v orgáne, ktorý sa nazýva týmus. MG býva spojená s abnormalitami týmusu a môže tiež vzniknúť ako následok tymómu.

Prevalencia MG má stúpajúci trend, EMA v čase orphan dezignácie lieku Vyvgart uvádzala prevalenciu v EÚ 2/10 000. Ročná mortalita naopak za posledné desaťročia výrazne klesla (z 30% na 3-10%) [3].

Rizikové faktory ochorenia

Riziko výskytu MG je vyššie u žien v období medzi 20. – 40. rokom života a naopak vyššie u mužov v období po 50. roku života. Výskyt v puberte a medzi 40-50 rokom života je približne rovnaký u mužov a žien. Výskyt MG v detstve je v Európe málo častý - prípady MG s nástupom pred 18. rokom tvoria okolo 10% .

Riziko ochorenia je vyššie u pacientov s anamnézou iných autoimunitných ochorení (napr. reumatoidná artritída, lupus erythematosus), infekcií, užívania liekov na maláriu, srdcové arytmie a rakovinu, chirurgických zákrokov, ochorenia štítnej žľazy [4]. Dôležitú úlohu zohrávajú aj abnormality týmusu u pacientov s protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AChR) [5].

Nepriaznivé prognostické faktory pre ďalší rozvoj ochorenia zahŕňajú:

- Fulminantný vývoj
- Myastenická kríza v priebehu 1. roku
- Významné komorbidity
- Prvé príznaky vo vyššom veku
- Tymóm
- Prítomnosť protilátok proti MuSK, titínu, ryanodínovému receptoru
- Zlá reakcia na AChEI
- Podanie nevhodných liečiv
- Oneskorená diagnostika [6]

Riziko akútnej exacerbácie sa zvyšuje s neprimeranou námahou, psychickým stresom, infekciami, vplyvom tepla, po podaní niektorých liečiv (napr. penicilamín, i.v. magnézium, myorelaxanciá, anxiolytiká, niektoré antibiotiká, celkové anestetiká), u žien vplyvom hormonálnych zmien. [2]

Závažnosť a symptómy

Postihnuté bývajú svaly:

- okohybné – vyskytuje sa ptóza (pokles viečok) a diplopia (dvojité videnie),
- tvárové – strata mimiky
- bulbárne – prejavuje sa ako dysfágia (problémy s prehĺtaním) alebo dysartria (problémy s rečou),
- dýchacie svaly – slabosť týchto svalov môže viesť až k myastenickej kríze s potrebou intubácie a mechanickej podpory dýchania
- svaly krku – prejaví sa ako padanie hlavy dopredu
- svaly končatín – častejšie je postihnutie svalov rúk než nôh a častejšie bývajú postihnuté proximálne svaly

Klinická klasifikácia MG do tried podľa MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) je uvedená v tabuľke (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Klasifikácia MG

Trieda	Charakteristika
I	Akákoľvek slabosť okohybných svalov Ostatné svaly sú bez postihnutia
II	Akákoľvek slabosť okohybných svalov Mierna slabosť iných než okohybných svalov
Ila	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
Ilb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly

III	Akákoľvek slabosť okohybných svalov Stredná slabosť iných než okohybných svalov
IIIa	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
IIIb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly
IV	Akákoľvek slabosť okohybných svalov Výrazná slabosť iných než okohybných svalov
IVa	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
IVb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly
V	Stav vyžadujúci intubáciu, okrem použitia v rámci pooperačnej starostlivosti Použitie nazogastrickej sondy bez intubácie sa zaraďuje do IVb

Zdroj: [1]

U pacientov s gMG sa môže rozvinúť tzv. myastenická kríza – výrazná slabosť dýchacieho svalstva, ktorá môže vyústiť až do respiračného zlyhania. Tento stav vyžaduje hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) s intubáciou a podpornou ventiláciou a podanie intravenózneho imunoglobulínu (IVIg) alebo plazmaferézu (PLEX).

MG sa obvykle postupne vyvíja v priebehu jedného až dvoch rokov od nástupu ochorenia. Po dvoch rokoch sú symptómy stabilné (asi 20% pacientov) alebo sa zlepšujú (57% pacientov dosiahne zlepšenie a 13% remisiu). [7]

Pacienti, ktorí nereagujú adekvátne na liečbu prednizónom a aspoň 2 nesteroidnými imunosupresívami v maximálnej bezpečnej dávke po primeranej dobe, sa označujú ako refraktéri. [8]

3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)

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

Medzinárodné odporúčania

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016 [8] a aktualizácia z roku 2020 [9] pri pacientoch s MG odporúčajú nasledovnú liečbu:

- Súčasťou prvej línie terapie MG by mal byť pyridostigmín (inhibitor acetylcholinesterázy). Pyridostigmín je kategorizovaný v SR.
- V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu pyridostigmínom sa pridáva liečba imunosupresívami (IS) - kortikosteroidmi (prednizón) alebo nesteroidnými imunosupresívami (NSI – z angl. non-steroid immunosuppressive).
- Prednizón sa podáva v jednorazovej dennej dávke (maximálne 1-1,2mg/kg) alebo jednej dávke obdeň (maximálne 1-1,5mg/kg). Je potrebné dávku na začiatku liečby titrovať a takisto pri vysadzovaní postupovať opatrne. Zlepšenie sa prejaví za niekoľko týždňov, ale plný účinok obvykle až po mesiacoch liečby. U niektorých pacientov je nevyhnutné pre udržanie klinického zlepšenia dlhodobé podávanie nízkej dávky prednizónu [10,2]. Prednizón je kategorizovaný v SR.
- Medzi NSI patria:
 - Azatioprin – odporúča sa ako prvá línia IS; je kategorizovaný v SR,
 - Cyklosporín – liečbu sprevádzajú závažné AE zároveň je liečba obmedzená liekovými interakciami, nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu,
 - Mykofenolát mofetil – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných odporúčaní, nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu,
 - Metotrexát - nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu,
 - Takrolimus – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných usmerneniach, nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu,.

NSI by sa mali užívať, ak sú kortikosteroidy kontraindikované alebo pacient nereaguje na liečbu pozitívne. NSI v kombinácii s kortikosteroidmi sa odporúčajú, ak kortikosteroidy vedú k závažným AE, odpoveď na

liečbu kortikosteroidmi je nedostatočná a nie je možné znížiť dávku kortikosteroidov kvôli relapsu (pridanie NSI ku kortikoidom umožní časom znížiť dávku, ide o tzv. steroid-šetriacu terapiu). V praxi existujú veľké rozdiely vo využití týchto látok, nakoľko je dostupnej málo literatúry, ktorá by ich porovnávala.

- Intravenózne imunoglobulín (IVIg) a plazmaferéza (odstraňovanie protilátok z krvi, teda aj tých, ktoré blokujú nervovosvalový prenos; PLEX, z angl. plasma exchange) – odporúčajú sa ako krátkodobá liečba u pacientov so život ohrozujúcimi 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 protilátku MuSK. IVIg sa odporúča pri pacientoch s kontraindikovanými IS.
- Tymektómia (chirurgické odstránenie týmusu)
 - V neprítomnosti tymómov je možné vykonať tymektómiu, aby sa pacient vyhol užívaniu imunosupresívnej terapie (steroidnej alebo nesteroidnej) alebo aby sa znížila potrebná dávka alebo trvanie liečby, prípadne ak pacient nereaguje na imunosupresívnu terapiu alebo majú netolerovateľné AE. Vykonáva sa ako elektívny zákrok pri stabilizovanej MG. Je možné zvážiť tymektómiu u detí s AChR-Ab+ gMG.
 - V prítomnosti tymómov je u všetkých pacientov odporúčaná tymektómia a následná liečba na základe histologických výsledkov. V prípade neúplnej resekcie by sa malo pristúpiť k rádioterapii alebo chemoterapii. Účelom takejto tymektómie je odstránenie nádoru a nemusí viesť k zlepšeniu symptómov.
 - U starých alebo multimorbídnych pacientov sa namiesto tymektómie môže zvážiť rádioterapia, v prípade malých nádorov (ktoré sa nezväčšujú) môže stačiť sledovanie bez liečby.
 - U pacientov s generalizovanou MG bez detekovateľných protilátok voči AChR je možné zvážiť tymektómiu, ak adekvátne nereagujú na imunosupresívnu terapiu, 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 protilátku voči MuSK, ktorí nereagujú na imunoterapiu, nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu.

Myastenická kríza

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis pri myastenickej kríze odporúčajú nasledovnú liečbu:

- PLEX
- IVIg

Refraktérni pacienti

Odporúčania pre liečbu refraktérnych pacientov sú nasledovné:

- Chronicky užívaný IVIg je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Chronická PLEX je vhodná na liečbu refraktérnej MG;
- Cyklofosfamid je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Rituximab má neistý účinok u pacientov s refraktérnou MG AChR-Ab+, zároveň považovaný za možnosť u pacientov, u ktorých zlyhala, príp. netolerujú liečbu IS
- Eculizumab (ECU) je vhodný na liečbu refraktérnej gMG AChR-Ab+ pacientov, zároveň dodávajú, že je potrebný výskum, ako dlho je potrebné danú liečbu užívať na dosiahnutie požadovaného efektu liečby.

Podľa UpToDate sú 4 primárne terapeutické postupy na liečbu refraktérnej MG [11]:

- IVIg
- Rituximab
- ECU
- Cyklofosfamid

Nemecká spoločnosť pre neurológiu uvádza v guideline z roku 2023 [12] pre pacientov s refraktérnou MG pozitívnych na AChEI nasledujúce terapie:

- Liečbu glukokortikoidmi s prvou a druhou voľbou uvedenou nižšie

- Ako prvú voľbu uvádza:
 - inhibítory komplementu: ECU a ravulizumab. Ravulizumab je v EMA indikovaný ako doplnková terapia k štandardnej terapii dospelým pacientom na liečbu gMG, ktorí majú pozitívne protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR). V danej indikácii nie je v SR kategorizovaný.
 - Efgartigimod – antagonist a neonatálnych Fc receptorov, ktorý je v EMA indikovaný ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR). Liek nie je na Slovensku kategorizovaný.
 - Rituximab
 - Tymektómia
- Ako druhú voľbu uvádzaIVIg, PLEX, autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (AH SCT), bortezomib a cyklofosfamid. Bortezomib v danej indikácii nie je v registrovaný v EMA.

3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

3.3.1. Diagnostika ochorenia [2,13]

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 správne mu výberu liečby vzhľadom na zdravotný stav pacienta. Diagnostika zahŕňa:

- Detailnú anamnézu;
- Neurologické a 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 – po podaní inhibítorov acetylcholinesterázy sa klinicky hodnotí nervovosvalový 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 AChR alebo MuSK;
- Iné metódy (napr. počítačová tomografia, vyšetrenie vitálnej kapacity pľúc, vyšetrenie schopnosti prehĺtať).

3.3.2. Liečba pacienta

Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie, preto sa používajú medzinárodné odporúčania. Na Slovensku nie sú v súčasnosti štandardne hra dené liečivá ECU a rituximab (ktorý v danej indikácii nemá ani EMA registráciu). Z toho vyplýva ako možná terapia pyridostigmín, prednizón, NSI, tymektómia, chronicky užívanéIVIg, chronická PLEX.

3.4. Opis intervencie (B0001) [14,18]

Hodnotená intervencia pozostáva z efgartigimodu alfa v kombinácii s SoC , ktorú predstavuje kombinácia týchto liečiv:

- Inhibítory acetylcholinesterázy (pyridostigmín)
- Kortikosteroidy (prednison)
- Nesteroidné imunosupresíva (azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, cyklofosfamid, takrolimus, metotrexát)
- i.v. imunoglobulín

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa je Fc fragment ľudského imunoglobulínu G (IgG), vyrobený rekombinantnou technológiou

v bunkových kultúrach CHO (chinese hamster ovary – ovária čínskeho škrečka). Tento fragment sa s vysokou afinitou viaže na neonatálny Fc receptor (FcRn). Jednou z funkcií FcRn je väzba IgG v organizme, čím bráni ich rozkladu v lyzozómoch a predlžuje tak biologický polčas IgG. Blokovaním tohto receptora teda efgartigimod alfa má znižovať množstvo cirkulujúcich IgG. Keďže IgG hrajú zásadnú úlohu v patogenéze MG, znížením ich množstva sa má dosiahnuť klinické zlepšenie stavu pacienta.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 1 x 20 ml infúzneho roztoku s obsahom 400 mg efgartigimodu alfa. Liečivo sa má podávať ako prídavná terapia v dávke 10 mg/kg hmotnosti v infúzii s dĺžkou podania 1 hodinu. Podáva sa v liečebných cykloch - jedenkrát za týždeň počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňoch. Liečebné cykly sa opakujú podľa stavu pacienta, najskôr 7 týždňov po začiatku predchádzajúceho cyklu.

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [14]

Efgartigimod alfa je v EMA registrovaný od 08/2022 na liečbu myasténie gravis u dospelých pacientov, pozitívnych na protilátky proti acetylcholínovému receptoru. Orphan dezinácia mu bola pridelená v 03/2018.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [15]

Na Slovensku liek Vyvgart nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- Hodnotenie lieku Vyvgart agentúrou NICE aktuálne prebieha. [16]
- Hodnotenie lieku Vyvgart českým SÚKL takisto prebieha. [17]

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [18]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie 1x20ml/400mg vo výške 8 986,11 eur. Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR-Ab+), ich celkové skóre MG činnosti každodenného života (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 5 , $s \geq 50\%$ celkového skóre v dôsledku iných ako očných symptómov, ktorí sú symptomatickí na liečbe inhibítormi AChE alebo kortikosteroidmi alebo NSI alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIG/PLEX v predchádzajúcich 12 mesiacoch.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:

a) U pacienta nenastane ≥ 2 -bodové zníženie celkového skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou, a to najmenej po dvoch po sebe nasledujúcich liečebných cykloch

b) Dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIG, PLEX) v posledných 12 mesiacoch.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin a v Univerzitetnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Žiadaná indikácia je užšia než indikácia schválená EMA.

Žiadané indikačné obmedzenie nešpecifikuje, že je liečba určená iba pre refraktérnych pacientov, ani nutnosť užívať kortikoidy, NSI alebo minimálny počet liečiv. Efgartigimod alfa by teda bolo možné nasadiť aj pacientom, ktorí sú symptomatickí na liečbe pyridostigmínom. Efgartigimod by sa takto dostal v liečbe na úroveň prednizónu a NSI – teda bolo by ho možné nasadiť ako alternatívu k týmto liečivám. Po komunikácii s DR a odborníkmi považujeme za cieľovú populáciu pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na liečbu pyridostigmínom a aspoň jedným ďalším

liečivom (kortikosteroidy alebo NSI) alebo liečbu takouto kombináciou netolerujú. Z tohto dôvodu odporúčame upraviť indikačné obmedzenie nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), ktorí

- sú pozitívni na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR-Ab+),
- ich celkové skóre MG činnosti každodenného života (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 5 , s $\geq 50\%$ celkového skóre v dôsledku iných ako očných symptómov a
- sú symptomatickí 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**

Odporúčame z IO vyňať aj časť „alebo boli liečení záchrannou terapiou IVIg/PLEX v posledných 12 mesiacoch“ aj napriek tomu, že odborník sa vyjadril za jej ponechanie. Súhlasíme s jeho názorom, že pacienti, ktorí napriek liečbe SoC museli podstúpiť záchrannú terapiu, by mali byť indikovaní na liečbu efgartigimodom. Avšak máme za to, že vhodne predliečení pacienti s nedostatočne kontrolovanou MG spadajú do IO bez ohľadu na záchrannú terapiu v anamnéze. Naopak, vnímame riziko, že by táto formulácia umožnila indikovať liečbu efgartigimodom u pacientov, ktorí nie sú dostatočne predliečení štandardnou starostlivosťou (napr. z dôvodu nedávnej diagnózy alebo nedostatočnej adherencie k liečbe).

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za komparátora pre hodnotenú intervenciu efgartigimod alfa + SoC (z angl. Standard of Care - štandardná starostlivosť) samotnú SoC a IVIg v udržiavacej liečbe + SoC. SoC pozostáva z pyridostigmínu a IS. V prípade pacientov, ktorých MG sa nedarí kontrolovať touto kombináciou, je možné podľa medzinárodných štandardných postupov podávať IVIg alebo PLEX ako udržiavacej liečby. Podľa vyjadrení odborníkov aj DR v slovenskej klinickej praxi je použitie PLEX v udržiavacej liečbe obmedzené z logistických dôvodov. Použitie IVIg v udržiavacej liečbe má u pacientov v cieľovej populácii pomerne vysoké zastúpenie. Zároveň odborník uviedol, že nepredpokladá užívanie IVIg v udržiavacej liečbe súčasne s liečbou efgartigimodom. Preto považujeme IVIg za samostatný komparátor. Zastúpenie liečiv v SoC v cieľovej populácii pacientov podľa výsledkov panelu expertov poskytnutých DR uvádza Tabuľka 3 a použitie IVIg v cieľovej populácii podľa MG-ADL skóre Tabuľka 4.

Tabuľka 3: Podiel jednotlivých liečiv v klinickej praxi

Liečivo	Podiel pacientov
Pyridostigmín	100%
Prednison	95%
Azatioprín	80%
Cyklosporín	19%
Cyklofosfamid	1%

Zdroj: [18]

Tabuľka 4: Podiel pacientov užívajúcich IVIg podľa skóre MG-ADL

Klinický stav (MG-ADL skóre)	Podiel pacientov užívajúcich IVIg
MG-ADL <5	0%
MG-ADL 5-7	50%
MG-ADL 8-9	90%
MG-ADL ≥ 10	100%

Zdroj: [18]

Pyridostigmín – inhibítor AChE, užívaný perorálne v dávke 120 mg – 1 200 mg denne, rozdelené na viacero dávok [19]

Prednison – kortikosteroid, užívaný perorálne v dávke 5 – 60 mg denne, obvykle sa užíva v jednej dennej dávke alebo obdeň [20]

Azatioprín - nesteroidné imunosupresívum (antimetabolit purínu), užíva sa perorálne v dávke 1 – 3 mg/kg/deň [21]

Cyklosporín – nesteroidné imunosupresívum (cyklický polypeptid), užíva sa perorálne v dávke 2-5 mg/kg/deň [22]

Cyklofosfamid – cytostatikum, užívané v dávke 50 – 200 mg denne [23]

I.v. imunoglobulín – ľudský IgG, získaný z plazmy, odporúčaná dávka je 0,4 g/kg/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní pri akútnom stave Účinok sa prejaví do 7-10 dní po prvom podaní a trvá 1-2 mesiace [24,2]. Pri podávaní IVIg ako udržiavacej dávky je obvyklá dávka 0,4mg / kg ako jednorazová dávka každých 3-6 týždňov [27].

Keďže SPC lieku Vyvgart uvádza, že podanie IVIg sa odporúča najskôr dva týždne po poslednej dávke efgartigimodu, použitie IVIg súčasne s užívaním efgartigimodu je možné iba v období medzi cyklami. Pri predpokladanom trvaní obdobia medzi cyklami 4 týždne bude možné IVIg podať iba 1x za 7 týždňov. V štúdiách ADAPT a ADAPT+ nebol IVIg súčasťou SoC a jeho podávanie bolo zaradené medzi exklúzne kritériá. Nie je preto k dispozícii dôkaz o súbežnom podávaní efgartigimodu a IVIg. Odborník pre NIHO potvrdil, že neočakávajú v praxi súbežné podávanie EFGA a IVIg v udržiavacej liečbe. Na základe týchto skutočností ho považujeme za komparátor.

DR sme vo výzve požiadali o doplnenie porovnania s IVIg v udržiavacej liečbe. DR porovnanie nedodal s odôvodnením, že neexistujú klinické dôkazy o účinnosti IVIg v udržiavacej liečbe. Akceptujeme argument DR, že kvalita dôkazu v prospech použitia IVIg v udržiavacej liečbe nie je vysoká, napriek tomu sa IVIg v klinickej praxi vo veľkej miere používa, čo potvrdili aj odborníci a DR vo FER a jeho prílohách. Jeho klinické použitie je odôvodnené aj na základe retrospektívnej štúdie s opakovanými meraniami [25] a randomizovanej, kontrolovanej štúdie so simuláciou veľkosti vzorky [26]. Robustnosť klinického dôkazu je teda otázna a zapracovanie tohto komparátora nepovažujeme za nevyhnutné pre stanovenie nákladovej efektivity. Jeho nezpracovanie však považujeme za zdroj neistoty v stanovení veľkosti klinického prínosu.

O účinnosti liečiv, ktoré sú súčasťou SoC, sú k dispozícii dôkazy s rôznou silou. Ich prehľad uvádzame v tabuľke (Tabuľka 5). Používanie pyridostigminu je založené na dlhoročných klinických skúsenostiach, ale klinické dôkazy sú obmedzené [27].

Tabuľka 5: Prehľad klinických dôkazov o účinnosti liečby MG

Liečivo	Sila dôkazu *	Odporúčanie **
Prednizón	II	B
Azatioprín	II	B
Cyklosporín	II	B
Cyklofosfamid	II	C
Mykofenolát mofetil	II	C
Takrolimus	II	B
Rituximab	II	C
Metotrexát	II	U
Ekulizumab	I	B
Efgartigimod	I	B
IVIg	II	B – exacerbácia/kríza; C – udržiavacia liečba
PLEX	II	B – exacerbácia/kríza; C – udržiavacia liečba
Tymektómia	II	A – tymóm; B – AChR-Ab+ bez tymómu

Zdroj: [27]

*I – dôkaz s nízkym rizikom bias, II – dôkaz s miernym rizikom bias, III – dôkaz so stredným rizikom bias, IV – dôkaz s vysokým rizikom bias

**A – účinok jednoznačný, musí sa zväziť použitie, B – účinok pravdepodobný, malo by sa zväziť použitie, C – účinok možný, môže sa zväziť použitie, U – dôkazy sú nejednoznačné, nedá sa vysloviť odporúčanie

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

PLEX – plazmaferéza alebo aj výmena plazmy je proces oddelenia plazmy od ostatných zložiek krvi a nahradenie zdravou plazmou. Týmto postupom sa odstránia cirkulujúce protilátky a zložky komplementu vrátane tých, ktoré sa podieľajú na patogenéze MG. Používa sa najmä pri myastenickej kríze, ale v odôvodnených prípadoch je možné ho použiť ako chronickú terapiu. Nástup účinku je rýchlejší než u IVIg (za 3 dni), ale celková účinnosť je porovnateľná.

SPC lieku Vyvgart uvádza, že použitie PLEX môže znížiť hladinu efgartigimodu, ale neuvádza časový interval, ktorý by mal uplynúť medzi použitím efgartigimodu a PLEX. Rovnako ako v prípade IVIg ani PLEX nebol v štúdiách súčasťou SoC a jeho podávanie patrilo medzi exklúzne kritériá. Chýba preto klinický dôkaz o podávaní efgartigimodu súbežne s PLEX. Nie je možné posúdiť, aký by bol účinok takto nastavenej terapie a prípadný dopad na dávkovanie efgartigimodu a PLEX. Tento aspekt je teda opäť zdrojom neistoty. Na základe vyjadrení odborníkov nepredpokladáme v slovenskej klinickej praxi využívanie PLEX ako chronickej terapie[18],

Rituximab – 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.

Ekulizumab – 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 rutinne používaný v uvedenej indikácii, nepovažujeme ho za relevantný komparátor.

Mykofenolát mofetil, takrolimus, metotrexát – nesteroidné imunosupresíva, v klinickej praxi na Slovensku z dôvodu nevýhodného pomeru benefitov a rizík nepoužívané [10].

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [18]

Prínos efgartigimodu DR predpokladá na základe výsledkov klinickej štúdie ADAPT (NCT03669588), v ktorej bol efgartigimod alfa ako add-on terapia porovnaný s placebom a jednoramennej pokračovacej štúdie ADAPT+ (NCT03770403). DR očakáva zlepšenie v MG-ADL (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living – MG činnosti každodenného života) a QMG (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis Test – kvantitatívny test MG). Prínos v OS sa na základe štúdií nepredpokladá. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR predpokladá na základe výsledkov EQ-5D-5L a MG-QOL15r v štúdiách.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Pridanie efgartigimodu k SoC preukázalo v klinickej štúdii ADAPT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá.

Pacienti užívajúci efgartigimod + SoC dosiahli lepšie výsledky morbidity. Podiel MG-ADL respondérov bol 68% v ramene intervencie a 30% v ramene placebo. Tento výsledok sa týka iba prvého cyklu liečby. Výsledky RCT štúdie ADAPT, ktorá trvala 26 týždňov, poskytujú dôkaz o krátkodobej účinnosti. V pokračovacej jednoramennej štúdii ADAPT+ efekt liečby pretrvával, ale dôkaz je nižšej kvality (štúdia nebola zaslepená a kontrolovaná placebom).

Bezpečnosť efgartigimodu je dobrá, celkový výskyt nežiaducich udalostí (AE) bol nižší oproti placebo (77% vs. 84%), ale výskyt nežiaducich udalostí osobitného záujmu bol vyšší (46% vs. 37%).

Výsledky všetkých parametrov kvality života preukázali štatisticky signifikantný rozdiel v prospech efgartigimodu.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celkové prežívanie (**OS** – z angl. overall survival) - čas od randomizácie do úmrtia z akýchkoľvek príčin.

Morbidita

MG-ADL – z angl. Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living – Myasténia Gravis – činnosti každodenného života. Celkové skóre je v rozmedzí od 0 do 24, pričom vyššie hodnoty zodpovedajú vážnejšiemu postihnutiu. Hodnotia sa tieto bežné aktivity bodmi od 0 (žiadne problémy) po 3 (vážne problémy, výrazne obmedzujúce): rozprávanie, prehĺtanie, žuvanie, dýchanie, umývanie zubov/česanie, vstávanie zo sedu, dvojité videnie, pokles viečok.

QMG – z angl. Quantitative Myasthenia Gravis Test – kvantitatívny test myasténie gravis. Tento test hodnotí svalovú slabosť rôznych skupín svalstva podľa výdrže pri určitom úkone (napr. po akom čase sa objaví ptoza očných viečok pri pohľade nahor, dysartria pri počítaní nahlas, slabosť ramien pri upažení, slabosť rúk pri zovretí). Výsledok je v rozmedzí 0-39 bodov, pričom vyššie číslo znamená horšie postihnutie.

Kvalita života

MG-QOL15r - je dotazník kvality života dizajnovaný pre MG. Boduje 15 aspektov života pacienta podľa miery frustrácie, ktorú pociťuje v dôsledku ochorenia. (0 – žiadna, 1 – určitá, 2 – veľká frustrácia). Celkové skóre je 0-30 bodov.

EQ-5D-L – štandardný dotazník vhodný pre hodnotenie kvality života pri rôznych ochoreniach. Má 5 častí (mobilita, osobná starostlivosť, obvyklé činnosti, bolesť/diskomfort, úzkosť/depresia), ktoré sa bodujú samostatne a výsledkom je 5-ciferný kód. Umožňuje odvodiť hodnoty utility. Súčasťou môže byť aj VAS (z angl. Visual Analogue Scale – vizuálna analógová škála)

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s MG, u ktorých bol podávaný efgartigimod alfa. Bola nájdená štúdia jedine s PLA. Kritériám zodpovedala a štúdia, ktorá bola zároveň aj registračnou štúdiou a DR bol jej sponzorom. Pokračovaním RCT štúdie bola otvorená jednoramenná štúdia, ktorá svojím dizajnom nezodpovedá PICO a poskytuje klinický dôkaz nižšej kvality, napriek tomu ju reportujeme, keďže DR použil v modeli dáta z oboch štúdií. Podrobnosti o oboch štúdiách uvádzame v tabuľke (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT03669588	ADAPT	Efgartigimod + SoC	PLA + SoC	84:83	4/2020

Zdroj: [28]

Popis klinických štúdií [14,28,29,30]

Základná charakteristika štúdií:

Štúdia ADAPT bola dvojito zaslepená multicentrická štúdia fázy 3 s dĺžkou trvania 28 týždňov vrátane 2-týždňového sledovacieho obdobia. V ramene intervencie dostávali pacienti efgartigimod alfa ako add-on terapiu k SoC, v kontrolnom ramene bolo rovnakým spôsobom podávané placebo. Jeden cyklus liečby pozostával zo 4 infúzií v týždňových intervaloch a sledovacieho obdobia v dĺžke minimálne 5 týždňov. Ďalší cyklus mohol pacient začať najskôr po 8 týždňoch po 1. infúzii, ak jeho MG-ADL skóre bolo najmenej 5 alebo ak bol v predchádzajúcom cykle respondér a odpoveď na liečbu pominula. Maximálny počet cyklov počas štúdie bol 3.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol percentuálny podiel MG-ADL respondérov v populácii AChR-Ab+ pacientov v prvom liečebnom cykle. Za respondérov boli považovaní pacienti, ktorí dosiahli zlepšenie MG-ADL skóre aspoň o dva body, trvajúce aspoň 4 týždne.

Sekundárne ukazovatele účinnosti:

- percentuálny podiel QMG respondérov v populácii AchR-Ab+ pacientov v prvom liečebnom cykle. Za respondérov boli považovaní pacienti, ktorí dosiahli zlepšenie QMG skóre aspoň o tri body, trvajúce aspoň 4 týždne.
- Percentuálny podiel MG-ADL respondérov v celkovej populácii v štúdii v prvom cykle
- Percentuálny podiel času, počas ktorého pacienti vykazovali CMI (z angl. Clinically Meaningful Improvement – klinicky významné zlepšenie, definované ako zlepšenie o aspoň 2 body voči baseline) v skóre MG-ADL
- Čas do ďalšieho cyklu v populácii AchR-Ab+ pacientov
- Podiel skorých respondérov (u ktorých sa odpoveď na liečbu prejavila najneskôr v 2. týždni) v prvom cykle

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdií boli zaradení pacienti:

- vo veku od 18 rokov,
- s diagnózou gMG triedy II-IV,
- s MG-ADL skóre minimálne 5, pričom aspoň 50% skóre bolo v dôsledku iných ako okulárnych symptómov,
- so stabilnou liečbou aspoň jedným liečivom na MG (AChEI, kortikosteroidy, NSI)

Zo štúdií boli vyradení pacienti:

- ktorí užívali rituximab alebo ekulizumab 6 mesiacov pred začatím štúdie
- podstúpili tymektómiu 3 mesiace pred začatím štúdie
- dostali IVIg alebo PLEX 1 mesiac pred začatím štúdie
- mali aktívnu hepatitídu B, séropozitivitu na hepatitídu C, séropozitivitu na HIV s nízkym počtom CD4 lymfocytov, hladiny IgG v sére menej než 6 g/l
- pacienti s malignitou, ktorá nebola vyliečená aspoň 3 roky pred začatím štúdie
- tehotné pacientky
- pacienti, ktorí v priebehu štúdie dostali záchrannú liečbu

Opis populácie zo štúdií.

Do štúdie ADAPT bolo zaradených 129 AChR-Ab+ pacientov a 38 AChR-Ab negatívnych pacientov (z nich 6 pozitívnych na MuSK protilátky). PICO zodpovedá populácia AChR-Ab+ pacientov. Priemerný vek v štúdiu ADAPT v populácii AChR-Ab+ bol približne 47 rokov a zastúpenie žien bolo 66,7%. Priemerné baseline (v počiatocnom sledovacom období) MG-ADL skóre v AChR-Ab+ populácii bolo 8,8 bodov. Liečba, ktorú pacienti v AChR-Ab+ podskupine užívali, je zhrnutá v tabuľke (Tabuľka 1).

Tabuľka 7: Prehľad užíwanej liečby u AChR-Ab+ pacientov v ADAPT

Terapia	Podiel pacientov v ramene efgartigimodu	Podiel pacientov ramene placebo	Podiel pacientov v mITT (AChR-Ab+)
Kortikosteroid	71%	80%	75%
NSI	62%	58%	60%
Kortikosteroid a NSI	52%	48%	50%
Žiadny kortikosteroid ani NSI	20%	9%	15%

Čas analýzy dát

Analýza dát získaných v klinickej štúdiu ADAPT bola vykonaná po jej skončení. Analýza dát zo štúdie ADAPT+ má cut-off 01/2022.

4.2.3. Výsledky efgartigimodu + SoC v porovnaní so SoC

Mortalita (D0001)

Ukazovatele mortality sa v štúdiách nesledovali.

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky ADAPT:

MG-ADL

Podiel MG-ADL respondérov v 1. cykle v AChR-Ab+ populácii (primárny ukazovateľ) bol v ramene efgartigimodu 68% oproti 30% v ramene placebo, s OR = 4,95 (CI 2,21-11,53, p<0,0001).

Najvýraznejšie zlepšenie v MG-ADL bolo pozorované v 4. týždni - priemerná zmena oproti baseline skóre -4,104 v ramene efgartigimodu (95% CI -5,007; -3,201) a -1,269 v ramene placebo (95% CI -2,199; -0,339). Grafické znázornenie na obrázku (Obrázok 1, časť A)

Podiel pacientov, ktorí v 4. týždni zaznamenali MSE (a angl. Minimal Symptom Expression – minimálne prejavy ochorenia), teda MG-ADL skóre 0-1, bol výrazne vyšší v ramene efgartigimodu – 22,3% oproti 3,3% v ramene placebo. Podiel času s CMI v MG-ADL skóre bol takisto vyšší v ramene efgartigimodu – 48,7% oproti 26,6% v ramene placebo [14].

QMG

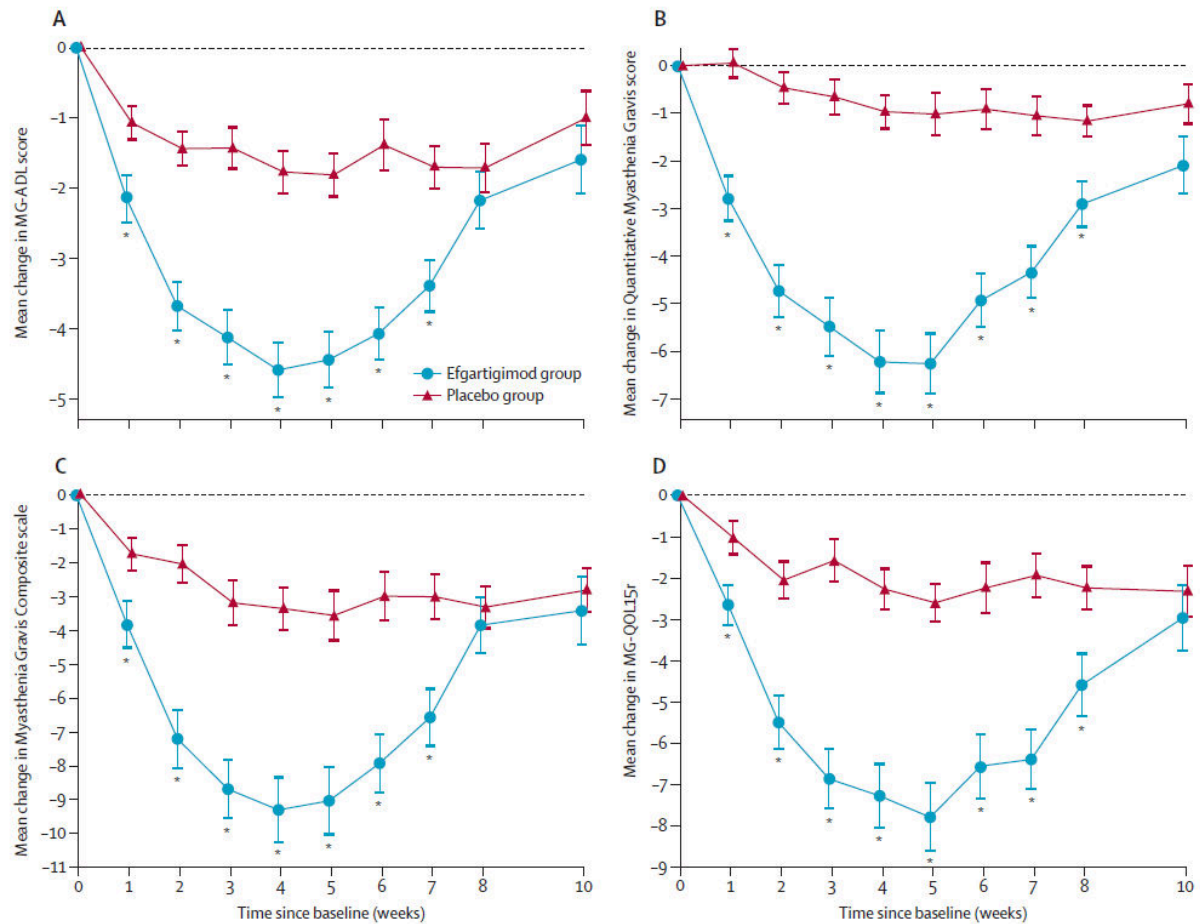
Podiel QMG respondérov v 1. cykle v AChR-Ab+ populácii bol v ramene efgartigimodu 63% oproti 14% v ramene placebo, s OR = 10,84 (95% CI 4,18; 31,20; p<0,0001). Rozdiel v zmene skóre v jednotlivých týždňoch štúdie je znázornený na obrázku (Obrázok 1, časť B)

Ďalšie výsledky

V populácii AChR-Ab+ sa u pacientov v ramene efgartigimodu zaznamenala redukcia hladín IgG s maximom v 5. týždni (priemerná redukcia celkových IgG o 61,3% a AchR-Ab o 57,6%).

V ramene efgartigimodu sa zaznamenalo výraznejšie zlepšenie aj v priemernom skóre MGC (z angl. Myasthenia Gravis Composite - zložené skóre myasténie gravis) oproti placebo (pozri Obrázok 1, časť C). Rozdiel bol štatisticky významný od 1. do 7. týždňa.

Obrázok 1: Výsledky MG-ADL, QMC, MGC a MG-QOL15r v AchR-Ab+ populácii v štúdiu ADAPT



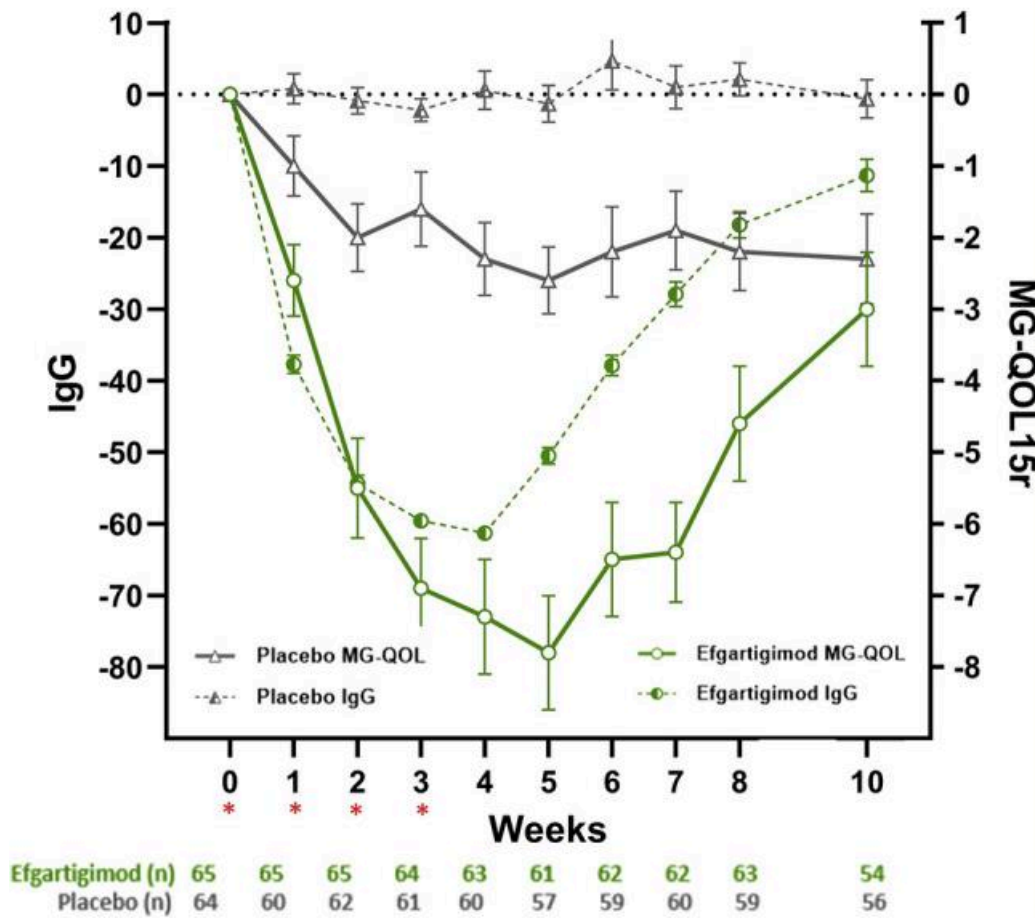
Zdroj: [28]

* označené hodnoty sú štatisticky významné

Kvalita života (D0012, D0013) [18, 28, 31]

Zlepšenie v kvalite života v ramene intervencie bolo výraznejšie než v ramene placebo vo všetkých troch sledovaných parametroch (MG-QOL15r - pozri Obrázok 1, časť D, EQ-5D-5L, EQ-5D-5L VAS) a tento výsledok bol štatisticky významný. Rozdiel medzi ramenami pretrvával po 7 týždňov, s maximom v 5. týždni. Na obrázku (Obrázok 2) je znázornená korelácia medzi hodnotou MG-QOL15r a hladinou IgG v prvom cykle u pacientov v oboch ramenách.

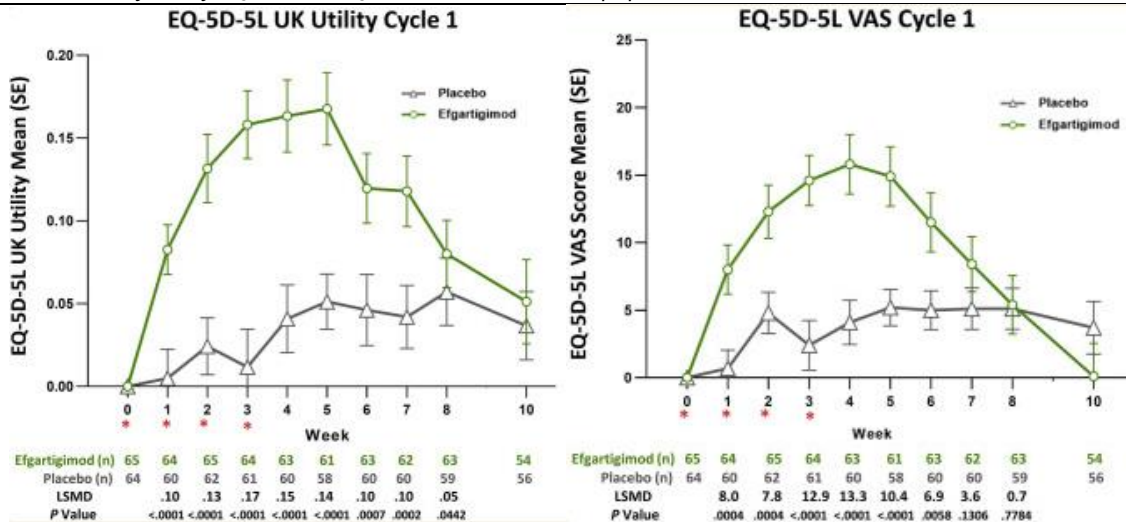
Obrázok 2: Priemerné zmeny v celkových IgG a MG-QOL15r



Zdroj: [31]

Údaje z EQ-5D-5L a EQ-5D-5L VAS DR po štatistickom spracovaní použil vo FEM (farmakoekonomický model). Výsledky týchto parametrov v prvom cykle sumarizuje Obrázok 3.

Obrázok 3: Výsledky EQ-5D-5L a EQ-5D-5L VAS v AChR-Ab+ populácii v štúdií ADAPT



Zdroj: [18]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných AE.

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AE.

- AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť efgartigimodu v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinickej štúdie ADAPT a bez porovnania s placebom na základe štúdie ADAPT+. ADAPT je bližšie opísaná v časti 4.2.2. Podrobnosti o ADAPT+ uvádzame v tabuľke (Tabuľka 8). Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (167 pacientov v ADAPT a 139 pacientov v ADAPT+).

Tabuľka 8: Prehľad relevantných štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT03770403	ADAPT+	Efgartigimod + SoC	-	151	6/2022

Zdroj: [28,30]

ADAPT+ je jednoramenná pokračovacia štúdia s efgartigimodom alfa, do ktorej mohli vstúpiť pacienti po skončení štúdie ADAPT (celkový počet pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečiva v ADAPT+ bol 145). Primárnym ukazovateľom ADAPT+ bol výskyt TEAEs (z angl. treatment-emergent adverse events – nežiaduce udalosti, ktoré sa objavili počas liečby) v AChR-Ab+ populácii a sekundárnym výskyt TEAEs v overall (celkovej) populácii. Ukazovatele týkajúce sa účinnosti boli zaradené ako výskumné (z angl. exploratory). Sledovala sa zmena skóre MG-ADL a QMG a percentuálna zmena IgG a AChR-Ab počas liečebného cyklu voči baseline hodnotám zo začiatku daného cyklu. Štúdia prebiehala od 3/2019 do 06/2022. K dispozícii je cut-off dát z 01/2022.

4.3.3. Výsledky efgartigimodu v porovnaní s placebom

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Štúdia ADAPT:

EMA konštatovala, že celková tolerovateľnosť efgartigimodu je relatívne dobrá.

Užívanie efgartigimodu alfa je spojené s vyšším rizikom infekcie, čo vyplýva z mechanizmu jeho účinku (zníženie hladiny IgG vedie k slabšej imunitnej odpovedi). AE zaradené do System Organ Class (z angl. triedy orgánových systémov) „infekcie a infestácie“ boli z tohto dôvodu sledované ako AESI (z angl. Adverse Event of Special Interest – nežiaduce udalosti osobitného záujmu) [14].

- AE sa vyskytli u 77,4% pacientov v ramene efgartigimodu, a 84,3% pacientov v ramene placeba
- SAE (z angl. Serious Adverse Event – závažná nežiaduca udalosť) u 4,8% a 8,4% pacientov
- AE stupňa 3-5 boli zaznamenané u 10,7% pacientov v ramene efgartigimodu a 9,6% pacientov v ramene placeba
- AESI sa vyskytli u 46,4% pacientov v ramene efgartigimodu a 37,3% pacientov v ramene placeba
- AE vedúce k prerušeniu liečby mali rovnaký výskyt v oboch ramenách (4%)

Nezistili sa žiadne rozdiely vo výskyte AE na základe pohlavia, telesnej hmotnosti, séropozitivity, geografického regiónu, konkomitantne užívaných liečiv.

Najčastejšie sa vyskytovali nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest a bronchitída. Výlučne v ramene efgartigimodu sa vyskytli infekcie herpetickým vírusom, kandidózy a vulvovaginálne infekcie. Výskyt AEs v štúdií ADAPT sumarizuje Obrázok 4.

Obrázok 4: Prehľad AE v štúdií ADAPT

	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)
Any adverse event	65 (77%)	70 (84%)
Any serious adverse event	4 (5%)	7 (8%)
Any adverse event leading to discontinuation of study drug	3 (4%)	3 (4%)
Any infection	39 (46%)	31 (37%)
Infusion-related reaction event	3 (4%)	8 (10%)
Most common adverse events		
Headache	24 (29%)	23 (28%)
Nasopharyngitis	10 (12%)	15 (18%)
Nausea	7 (8%)	9 (11%)
Diarrhoea	6 (7%)	9 (11%)
Upper respiratory tract infection	9 (11%)	4 (5%)
Urinary tract infection	8 (10%)	4 (5%)

Data are n (%).

Zdroj: [28]

Bezpečnosť v dlhšom sledovaní

Štúdiá ADAPT+:

Profil AEs v jednoramennej nezaslepenej štúdií ADAPT+ (bez porovnania s placebom) bol podobný ako v ADAPT:

- U ■■■ % pacientov sa vyskytla aspoň jedna AE,
- u ■■■ % AE stupňa 3-5.
- SAE sa vyskytli u ■■■ %
- AESI u ■■■ % pacientov.
- AE, ktoré viedli k ukončeniu liečby sa vyskytli u ■■■ % pacientov

Najčastejšie sa vyskytovali:

- bolesť hlavy (■■■ %),
- nazofaryngitída (■■■ %),
- COVID-19 (■■■ %),
- hnačka (■■■ %),
- infekcia močových ciest (■■■ %),
- bolesť kĺbov (■■■ %),
- horúčka (■■■ %),
- nauzea (■■■ %).

Počas štúdie ADAPT+ bolo zaznamenaných ■■■ úmrtí (■■■ % pacientov), z nich ■■■ boli považované za nesúvisiace s liečbou a ■■■ za pravdepodobne nesúvisiace.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [14]

Liečivo efgartigimod sa podáva ako 125ml infúzia v priebehu 1 hodiny. Dávka sa vypočíta individuálne podľa telesnej hmotnosti pacienta (10 mg/kg, maximálna dávka je 1200 mg – pre pacientov s hmotnosťou vyššou než 120 kg sa použije 1200 mg).

Počas liečby efgartigimodom dochádza k prechodnému zníženiu hladín IgG, preto je potrebné u pacientov sledovať prejavy infekcií. V prípade aktívnej infekcie sa má zväžiť pomer rizika a prínosu prerušenia/odloženia liečby, kým infekcia nevyumizne.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie efgartigimodu alfa k SoC preukázalo v klinickej štúdii ADAPT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Pacienti užívajúci efgartigimod dosiahli lepšie výsledky morbidít:

- podiel respondérov MG-ADL 68% oproti 30% (štatisticky významné)
- podiel respondérov QMG 63% oproti 14% (štatisticky významné)

Celkový výskyt AE a výskyt SAE bol nižší v ramene efgartigimodu než v ramene placebo. Výskyt AESI a AE stupňa 3-5 bol vyšší pri efgartigimode a AE vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytovali v oboch ramenách rovnako.

Na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L a MG-QOL-15r je kvalita života u pacientov s efgartigimodom + SoC lepšia ako pri samotnom SoC. Rozdiel v zmene v skóre MG-QOL-15r v prospech efgartigimodu bol štatisticky významný počas väčšiny liečebného cyklu (1.-8. týždeň).

Výsledky krátkodobej účinnosti a bezpečnosti zo štúdie ADAPT (RCT) sú doplnené dátami z ADAPT+.

Výsledky ADAPT+:

Vo všetkých cykloch štúdie v AChR-Ab+ populácii bola priemerná maximálna zmena MG-ADL skóre voči baseline daného cyklu vyššia než 5 bodov a zmena QMG skóre vyššia než 4 body. 80-100% pacientov v jednotlivých cykloch dosiahlo CMI v skóre MG-ADL.

Pre ilustráciu uvádzame v tabuľke (Tabuľka 9) medián dĺžky jednotlivých cyklov v celkovej populácii (zodpovedá času, po ktorom pacienti stratili klinickú odpoveď na liečbu) a podiel pacientov s CMI počas daného cyklu.

Tabuľka 9: Medián trvania liečebných cyklov a pacienti s CMI v štúdii ADAPT+ (AChRAb+ pacienti)

Číslo cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Medián trvania (dni)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Podiel pacientov s CMI (%)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [18]

NIHO vníma ako zdroj neistoty rozdiel medzi vopred dizajnovanými ukazovateľmi v štúdii, ktoré boli reportované v časti 4. vrátane ich štatistickej významnosti a dátami, ktoré boli použité na modelovanie účinnosti liečiva vo FEM.

Rovnako považujeme za významný zdroj neistoty rozdiel medzi populáciou v štúdii a populáciou v PICO (najmä čo sa týka užívania IVIg a PLEX ako záchranej alebo chronickej terapie – podrobnejšie v časti Externá validita).

Najvýznamnejším zdrojom neistoty v internej validite štúdií je krátke trvanie štúdie ADAPT, ktorá je hlavným klinickým dôkazom o účinnosti. O dlhodobej účinnosti máme k dispozícii dáta z ADAPT+, ktoré záver o účinnosti podporujú, ale dôkaz je nižšej kvality (štúdia nie je zaslepená a kontrolovaná placebom).

4.4.2. Validita klinických dát]

Interná validita

Klinická štúdia ADAPT

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ADAPT považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu. Kvalita dôkazu je vysoká. IQWiG konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom bias [32].

Pacienti boli randomizovaní do ramien na základe troch stratifikačných faktorov – AchR-Ab +/- status, užívanie/neužívanie NSI a japonskí/nejaponskí pacienti. Autori štúdie uvádzajú, že pacienti predstavovali reprezentatívnu vzorku populácie s gMG a boli rovnomerne rozdelení do ramien s jednou výnimkou – pacientov po tymektómii bolo v ramene efgartigimodu 69% a v ramene placeba 47%.

NIHO považuje za nevyvážený aj podiel pacientov, ktorí neužívali žiadne imunosupresívne liečivá (steroidné ani nesteroidné) – 20% v ramene efgartigimodu a 9% v ramene placeba. Tento rozdiel by mohol naznačovať, že v ramene placeba bolo viac pacientov v horšom stave, čo by mohlo spôsobiť skreslenie výsledkov.

Najväčšou slabinou štúdie je krátke trvanie. Primárny a 3 z 5 sekundárnych ukazovateľov hodnotili účinnosť intervencie iba počas prvého cyklu liečby. Na získanie dát o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti bola realizovaná pokračovacia jednoramenná štúdia.

Klinická štúdia ADAPT+

Otvorenú jednoramennú štúdiu ADAPT+ považujeme za vhodnú pre analýzu bezpečnosti. Dôkaz o účinnosti zo štúdie ADAPT+ je nižšej kvality, keďže štúdia nebola zaslepená a kontrolovaná placebom. Ukazovatele účinnosti boli zaradené ako terciárne (exploratívne) a nezhodovali sa s ukazovateľmi v štúdii ADAPT.

Externá validita

Klinické štúdie ADAPT a ADAPT+

Za zdroje neistoty v externej validite štúdií ADAPT a ADAPT+ považujeme:

- Inklúzne a exklúzne kritériá neumožňovali do štúdie vstúpiť pacientom, ktorí dostali menej ako mesiac pred začiatkom IVIg alebo PLEX. Pri podaní IVIg alebo PLEX ako záchranej terapie boli pacienti zo štúdie vylúčení. V inklúzných kritériách bolo povolené užívanie SoC, ktorá sa skladá výlučne z inhibítorov AChE, kortikosteroidov a NSI. Tento aspekt pravdepodobne nebude nezodpovedať klinickej praxi, v ktorej predpokladáme súčasné užívanie efgartigimodu a chronickej IVIg/PLEX u časti pacientov.
- Podľa protokolu štúdie boli pacienti po podaní záchranej terapie vylúčení. Po záchranej terapii im už nebol opäť podaný efgartigimod a štúdie teda neposkytujú klinický dôkaz o účinnosti efgartigimodu u pacientov po záchranej terapii. V indikačnom obmedzení však pacienti liečbu prerušia (resp. liečba už nie je hradená) až v prípade dvoch hospitalizácií pre krízu za 12 mesiacov. Na základe tejto skutočnosti je potrebné zvážiť zmenu indikačného obmedzenia tak, aby sa zhodovala s podmienkami v štúdii.
- Nastavenie liečby, tak ako bolo stanovené v protokole štúdií (nasledujúci cyklus liečby je možné podať až po zhoršení stavu pacientov) takisto nepokladáme za aplikovateľné v klinickej praxi. Pri takomto nastavení liečby bude klinický stav pacienta významne kolísat. Cieľom liečby je podľa vyjadrení odborníkov zlepšenie a stabilizovanie príznakov ochorenia, zníženie relapsov a zvýšenie kvality života, a po dostatočnom zlepšení znižovanie dávky liekov. Predpokladáme, že s týmto cieľom sa budú lekári v klinickej praxi snažiť nastaviť liečbu tak, aby nedochádzalo k relapsom.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti projektovému protokolu došlo k úprave PICO – zo zoznamu komparátorov sme vyňali PLEX konzultácii s odborníkmi, ktorí potvrdili jeho použitie iba v akútnych prípadoch.

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

4.4.5. Ostatné aspekty

NIHO v takmer totožnej indikácii hodnotil súbežne aj liečivo ekulizumab (liek Soliris, hodnotenie 43A/2023 publikované v 10/2023). V čase vydania hodnotenia nebolo v konaní o lieku Soliris vydané rozhodnutie, preto liek nepovažujeme za komparátor.

Modelovaný prínos Vyvgartu a Solirisu voči SoC v analýzach nákladovej efektívnosti podľa držiteľov registrácií sa zásadne líši, čo spôsobuje neistotu. Považujeme preto za vhodné diskutovať aj relatívnu účinnosť týchto liekov.

Na základe meta-analýzy (Sacca et al.) nebol zistený štatisticky významný rozdiel v účinnosti EFGA (dáta z merania v 4. týždni) a ECU (dáta z 26. týždňa) [33]. Autori upozorňujú na obmedzenú prenositeľnosť výsledkov vzhľadom na pochybnosti o dávkovacom režime EFGA v klinickej praxi. V reporte o porovnaní nákladovej efektívnosti EFGA a ECU vydanom agentúrou ICER bola takisto vykonaná meta-analýza štúdií ADAPT a REGAIN (RCT III fázy lieku Soliris) [34]. Bol zistený rozdiel v prospech EFGA, ktorý bol štatisticky významný (pri porovnaní dát zo 4. týždňa z oboch štúdií). Z dôvodu neobvyklého dávkovacieho režimu EFGA bolo porovnanie vykonané v časovom bode, kedy EFGA dosahuje najvyššiu odpoveď, pričom v následnom meraní v 8. týždni sa odpoveď znížila. ICER v hodnotení konštatoval že vzhľadom na nízku kvalitu dôkazu nie je možné vyhodnotiť rozdiel v prínose medzi ECU a EFGA.

Na základe vyššie uvedenej diskusie konštatujeme, že rozdiel v účinnosti ECU a EFGA nebol preukázaný.

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. Záver o nákladovej efektívnosti

EFGA + SoC pri požadovanej výške úhrady 8 986,11 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia EFGA + SoC ICUR voči SoC vo výške ■■■ eur/QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota bola 202-tisíc eur/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje EFGA + SoC ICUR voči SoC vo výške 1,71 mil. eur /QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota je 202-tisíc eur/QALY.** Klinický prínos EFGA voči komparátoru je ■■■ QALY.

Aby bol Vyvgart nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 8 986,11 eur.

Zároveň aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím 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 z nízkej kvality dát, ktoré boli použité vo farmakoekonomickom rozbere a modeli (dáta o malom počte pacientov sledovaných krátky čas sa používajú počas celoživotného horizontu a časť dát je zo štúdie bez kontroly placebo), chýbajúceho porovnania s iVlg v udržiavacej liečbe, nedostatočných dát pre modelovanie kortikosteroid-šetriaceho účinku a predpokladu o pretrvávajúcom prínosu liečby EFGA u časti pacientov aj po trvalom ukončení liečby.

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

DR predložil v rámci odpovede na výzvu na opravu žiadosti aktualizovaný model, ktorý považujeme za základný scenár.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markovov model so 6 stavmi – 4 stavy sú definované pomocou MG-ADL skóre: <5, 5-7, 8-9, ≥10. 5. stavom je myastenická kríza a 6. stavom smrť. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Do modelu vstupujú pacienti v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥10.

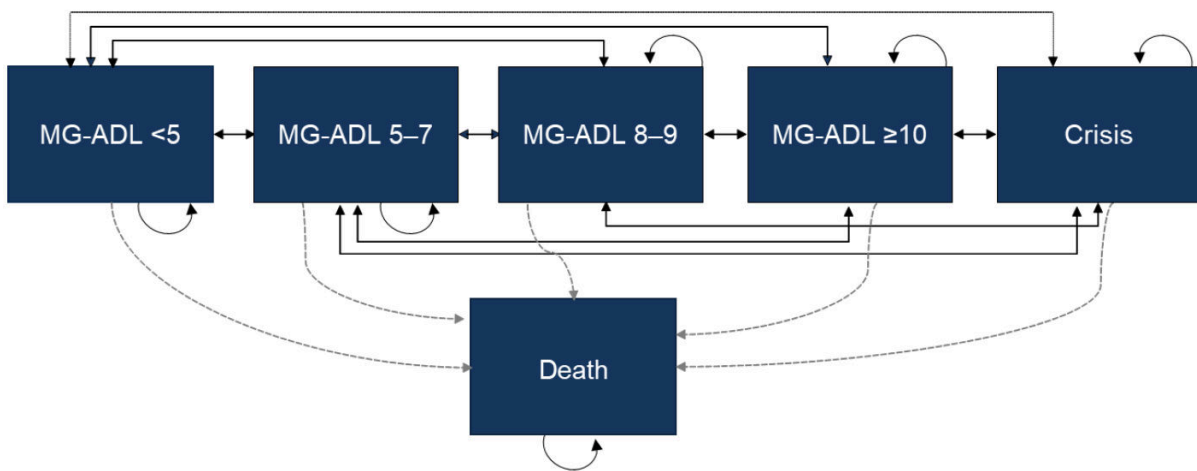
Pacienti v ramene SoC aj v ramene EFGA + SoC po celý čas dostávajú štandardnú starostlivosť. V ramene EFGA + SoC navyše pacienti dostávajú aj EFGA. Liečebný cyklus v ramene EFGA pozostáva z obdobia *on-treatment* EFGA, ktorá trvá jeden modelový cyklus, a po nej nasleduje obdobie bez liečby trvajúce minimálne dva modelové cykly.

Tunelové stavy umožňujú modelovať obdobia na liečbe („on-treatment“) a bez liečby („off-treatment“). Tento aspekt je bližšie diskutovaný v časti 5.2.4.

Pacienti v ramene EFGA + SoC označení ako non-respondéri sú v prvom cykle oddelení od kohorty na liečbe a sú po celý horizont modelovaní paralelne s kohortou pacientov na liečbe. Do tejto paralelnej kohorty od druhého cyklu prechádzajú aj pacienti, ktorí trvalo ukončia liečbu EFGA.

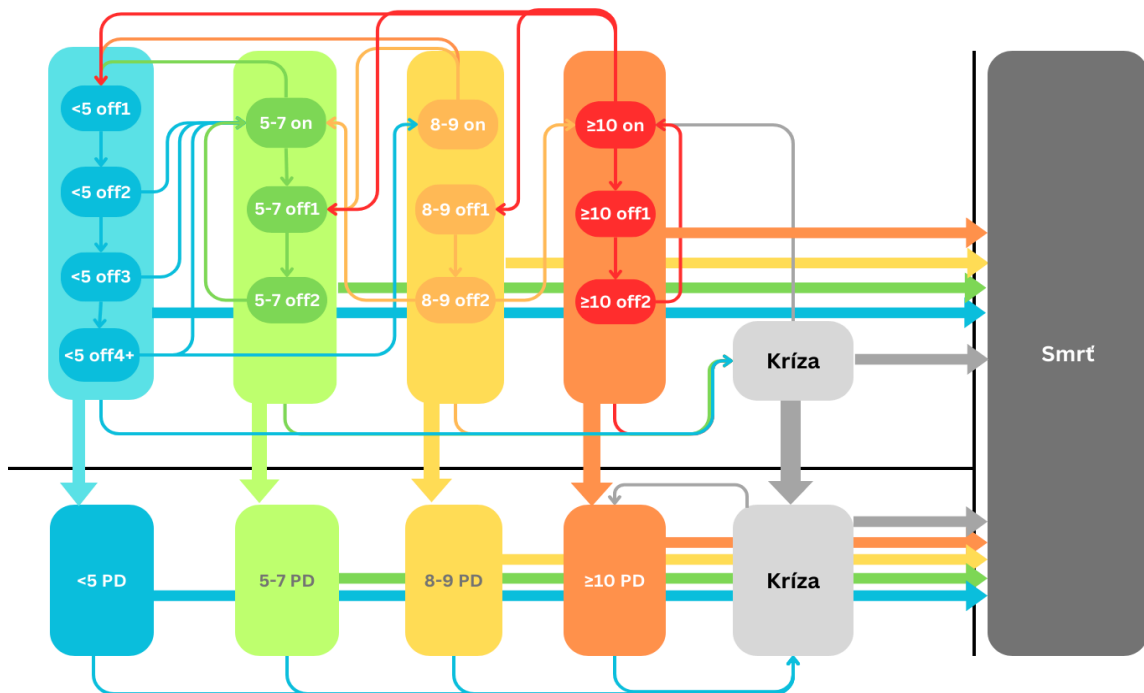
Nižšie uvádzame schému modelu, ktorú poskytol DR v žiadosti (Obrázok 5). Pokladáme však túto schému za príliš zjednodušenú, pretože nezobrazuje štruktúru tunelových stavov a prechod do paralelnej kohorty v ramene EFGA + SoC. Schéma tiež nesprávne zobrazuje niektoré prechody, ktoré v modeli nie sú možné (napr. zotrvanie v stave krízy, prechod z krízy do stavov MG-ADL<5, 5-7, 8-9). Uvádzame preto schému podrobnejšie ilustrujúcu prechody medzi stavmi a tunelové stavy v ramene EFGA + SoC (Obrázok 6).

Obrázok 5: Schéma modelu dodaná DR



Zdroj: [18]

Obrázok 6: Schéma modelu podľa NIHO



PD – post discontinuation, z angl. po (trvalom) ukončení liečby

Zdroj: NIHO spracovanie na základe dodaného modelu

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie Markovovho modelu, nastavenie zdravotných stavov, dĺžky cyklu, modelovanie non-respondérov a pacientov po trvalom ukončení liečby.

Neakceptujeme nastavenie dĺžky tunelových stavov pre modelovanie „off treatment“ obdobia v ramene EFGA + SoC. Nastavenie tunelových stavov nezodpovedá pozorovaniam zo štúdií a pravdepodobne preto nebude zodpovedať ani použitiu v klinickej praxi. DR sme vyzvali na úpravu (skrátene) tunelových stavov, DR však tejto požiadavke nevyhovel. Zmenu sme zapracovali (podrobnejšie v časti 5.2.3).

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný vek pri vstupe do modelu je 46,93 rokov (údaj o priemernom veku v štúdiu ADAPT). Priemerná hmotnosť pacientov v štúdiu ADAPT bola 80,6 kg, pričom 38,5% pacientov malo hmotnosť vyššiu než 80 kg. Časový horizont modelu je 53,07 rokov. Cyklus v modeli má dĺžku 4 týždne. Diskontná sadzba je 5% pre prínosy aj náklady. Podiel žien v modeli je 66,7% (prebraté zo štúdie ADAPT).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Použitý priemerný vstupný vek zo štúdie akceptujeme. Horizont 53,07 rokov je celoživotný (súčet počítačného veku a horizontu je 100 rokov).
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením pomeru mužov a žien.
- Akceptujeme údaje o hmotnosti pacientov vychádzajúce zo štúdie ADAPT. DR však nezohľadnil pri výpočte dávkovania EFGA tieto údaje správne, čo diskutujeme v časti 5.2.6.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti pochádzajú zo štúdií ADAPT a ADAPT+. Do analýzy účinnosti boli zahrnutí AChR-Ab+ pacienti, ktorí boli označení ako respondéri.

Sledovanie v štúdiu ADAPT trvalo 26 týždňov, z tejto štúdie pochádzajú všetky údaje pre rameno SoC a časť údajov pre rameno EFGA + SoC. V štúdiu ADAPT+ trvalo sledovanie maximálne tri roky. Pre každého pacienta sa zaznamenávala zmena skóre MG-ADL v cykloch liečby, ktoré absolvoval. Vzhľadom na to, že prestávky medzi liečebnými cyklami EFGA boli v oboch štúdiách pre každého pacienta individuálne, bolo pre odvodenie prechodových pravdepodobností potrebné vykonať tzv. poolovanie údajov. Teda napr. údaje o treťom liečebnom cykle vychádzajú z dát o pacientoch, ktorí absolvovali tretí cyklus svojej liečby, bez ohľadu na to, či ho absolvovali v štúdiu ADAPT alebo ADAPT+ a v akom čase.

Dáta o bezpečnosti pochádzajú zo štúdie ADAPT a vychádzajú z celej sledovanej populácie. DR berie do úvahy nežiaduce udalosti stupňa závažnosti 3 a viac.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme dáta o účinnosti zo štúdií ADAPT a ADAPT+ a dáta o bezpečnosti zo štúdie ADAPT. Dáta o účinnosti v niektorých prípadoch vychádzajú z malého počtu pacientov, čo vnáša neistotu najmä pri modelovaní dlhodobého prínosu.

Neakceptujeme použitie niektorých konkrétnych prechodových pravdepodobností. Tento aspekt bližšie diskutujeme v časti 5.2.4, odsek Prechodové pravdepodobnosti.

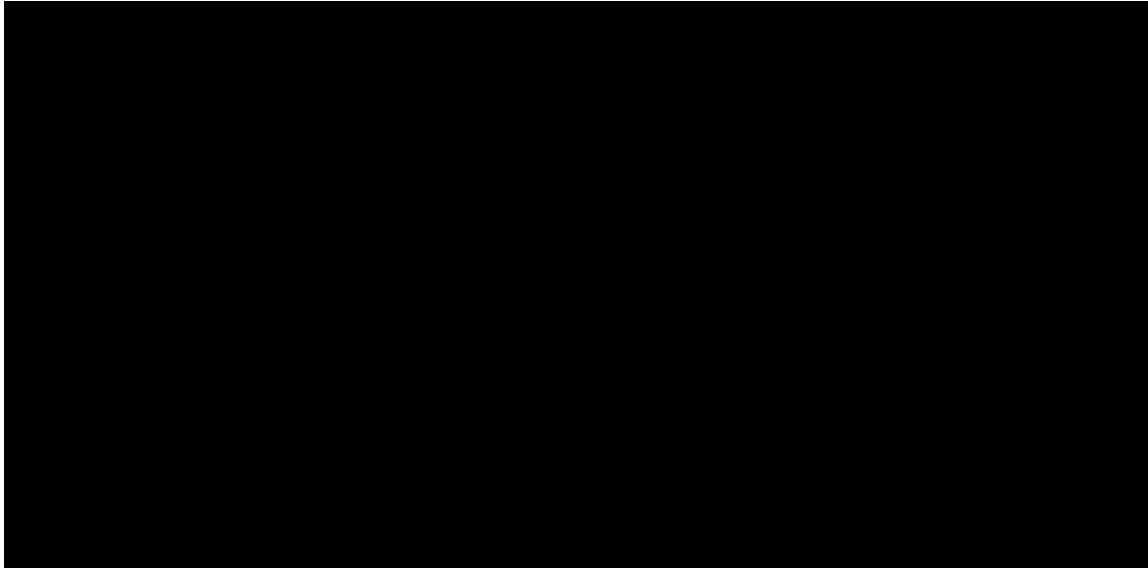
5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prínos EFGA v modeli sa generuje v závislosti od podielu pacientov, ktorí sa nachádzajú v jednotlivých stavoch. V nastavení DR sa najväčší prínos generuje v stave MG-ADL<5, pretože pacienti v tomto stave:

- Majú najvyššiu utilitu spomedzi všetkých stavov.
- Neužívajú kortikosteroidy – neuplatňuje sa vyššie HR pre riziko úmrtia ani dekrementy utility.
- Majú nulovú pravdepodobnosť prechodu do krízy.

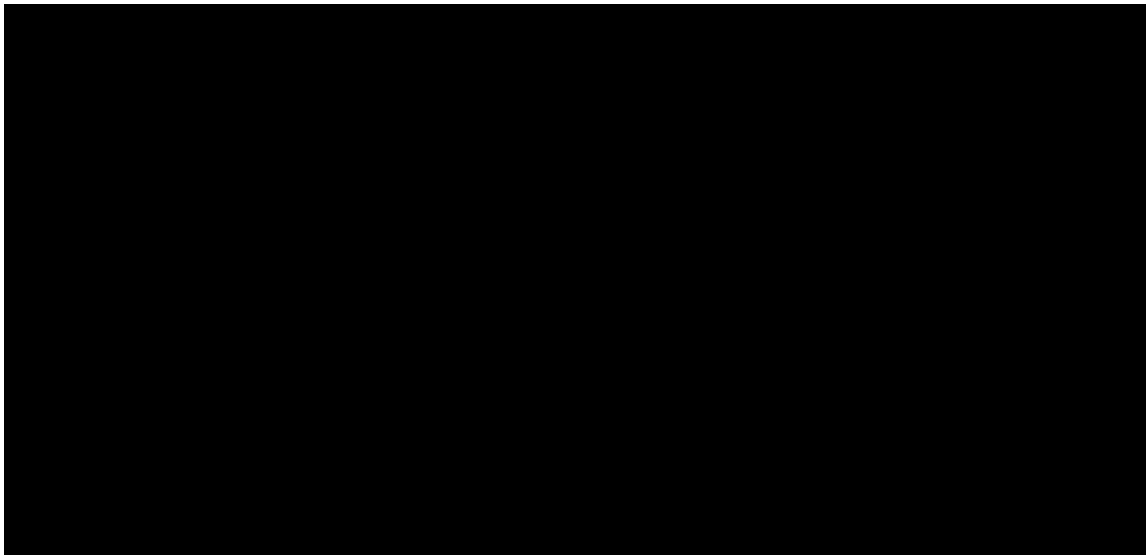
V ramene EFGA + SoC je pacientov v tomto stave výrazne viac, čo znázorňuje Obrázok 7. Táto skutočnosť je dôsledkom viacerých predpokladov DR, ktoré diskutujeme nižšie. Pre porovnanie uvádzame aj graf s rozložením pacientov v zdravotných stavoch v nastavení podľa NIHO (Obrázok 8).

Obrázok 7: Rozloženie pacientov v zdravotných stavoch v oboch ramenách v priebehu modelu v nastavení DR



Zdroj: [18]

Obrázok 8: Rozloženie pacientov v zdravotných stavoch v oboch ramenách v priebehu modelu v nastavení NIHO



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu DR

Prechodové pravdepodobnosti - presuny medzi MG-ADL stavmi

Prechodové pravdepodobnosti pre jednotlivé stavy v oboch ramenách boli vypočítané na základe počtov pacientov v daných ramenách v štúdiách, ktorých klinický stav zodpovedal zdravotným stavom v modeli.

RAMENO SoC

Prechodové pravdepodobnosti zo štúdie pre stavy MG-ADL <5, 5-7, 8-9, ≥10 v ramene SoC sú dané pre prvé štyri cykly. Vychádzajú z údajov o pacientoch v ramene placebo v štúdiu ADAPT. V piatom cykle je použitá matica pre návrat na východiskové skóre (tzv. *baseline*). V ďalších cykloch DR predpokladá, že sa pacienti medzi MG-ADL stavmi

nepresúvajú, a preto používa jednotkovú prechodovú maticu (Tabuľka 16). Títo pacienti však môžu prejsť do krízy a z krízy do stavu MG-ADL \geq 10 a tiež zo všetkých stavov do stavu smrť.

RAMENO EFGA + SoC

Prechodové pravdepodobnosti **pre stavy MG-ADL 5-7, 8-9 a \geq 10** v ramene EFGA + SoC sú dané osobitne pre 1. cyklus *on-treatment*, cykly 2+ *on-treatment* a 1. a 2. cyklus *off-treatment* (Tabuľka 10, Tabuľka 11, Tabuľka 12, Tabuľka 13). Pravdepodobnosti *on-treatment* boli odvodené z údajov o pacientoch v ramene EFGA v štúdií ADAPT pre prvý cyklus (celkom ■ pozorovaní) a z *poolovaných* údajov o pacientoch v ramene EFGA v štúdiách ADAPT a ADAPT+ pre nasledujúce cykly (celkom ■ pozorovaní). Pre cykly *off-treatment* v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9, \geq 10 boli použité údaje z týždňov 4-8 a 8-12 z EFGA ramena štúdie ADAPT (■ a ■ pozorovaní).

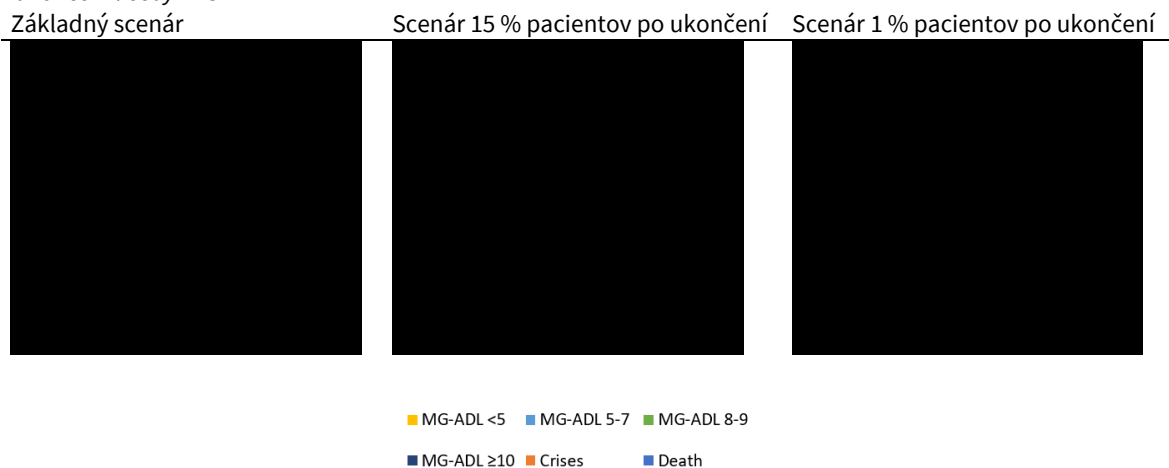
Pravdepodobnosti pre prechod **zo stavu MG-ADL $<$ 5** v ramene EFGA + SoC (bez liečby – pacienti v stave MG-ADL $<$ 5 liečbu nedostávajú až do zhoršenia MG-ADL) sú v základnom scenári odvodené z dát o pacientoch v placebo ramene štúdie ADAPT. Boli použité údaje z týždňov v rámci liečebného cyklu, a to z týždňov 4-12 (■ pozorovaní), týždňov 12-16 (■ pozorovaní) a týždňov 16-20 (■ pozorovaní). Alternatívny scenár dodaný po výzve používa údaje z EFGA ramena štúdie ADAPT (Tabuľka 14).

Všetky prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC (s výnimkou 1. cyklu *on-treatment*) sa v modeli používajú opakovane počas celého horizontu, pretože pacienti opakovane prechádzajú tunelovými stavmi a podstupujú liečbu EFGA.

V ramene EFGA + SoC sa pre modelovanie non-respondérov a pacientov po trvalom ukončení liečby používa prechodová matica pre postupný návrat na *baseline* v priebehu 6 cyklov prostredníctvom tunelových stavov. DR toto nastavenie zapracoval po výzve, keďže v pôvodnom nastavení sa pacienti nevracali na *baseline* a zotrúvali dlhodobo v rovnakom stave, v ktorom ukončili liečbu. Týmto nastavením je modelované vyprchanie účinku po trvalom ukončení liečby. Pri použití tejto matice zostane po 6 cykloch od ukončenia liečby v stave MG-ADL $<$ 5 ■ % pacientov (z tých, ktorí ukončili liečbu v tomto stave) a na zvyšok sa aplikuje rozloženie na *baseline*. DR dodal po výzve aj dva alternatívne scenáre, v ktorých po 6 cykloch zostáva v stave MG-ADL $<$ 5 menší podiel pacientov (scenár s 15 % a scenár s 1 %) a zvyšok sa vráti na *baseline*. Výsledný ICUR v týchto alternatívnych scenároch je ■ €/QALY (scenár 15 %) a ■ €/QALY (scenár 1 %).

Obrázok 9 znázorňuje rozloženie pacientov v stavoch v ramene EFGA + SoC pri použití základného scenára DR, a alternatívnych scenárov DR s 15 % s 1 % pacientov zotrúvajúcich v MG-ADL $<$ 5. Prechodové pravdepodobnosti použité pre tieto tunelové stavy uvádzame v tabuľke pre všetky tri scenáre (Tabuľka 15). Po 6 cykloch od ukončenia následne pacienti zotrúvajú v danom stave do konca horizontu modelovania, s výnimkou prechodu do krízy, z krízy do stavu MG-ADL \geq 10 a prechodu do stavu smrť. Toto nastavenie má veľký význam pre celkový výsledok analýzy, pretože výrazne ovplyvňuje počet pacientov v stave MG-ADL $<$ 5, v ktorom sa generuje najväčší prínos liečby, hoci pacienti už neužívajú EFGA a negenerujú náklady.

Obrázok 9: Porovnanie rozloženia pacientov v ramene EFGA + SoC pri použití rôznych scenárov po trvalom ukončení liečby EFGA



Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Niektoré z uvedených nastavení **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** prechodové pravdepodobnosti pre rameno SoC (Tabuľka 16).
 - Prínos EFGA bol pozorovaný v štúdiu ADAPT v porovnaní s placebom. Adekvátnejšie nastavenie by preto z toho pohľadu bolo modelovať v ramene SoC prínos pozorovaný v štúdiu po celý horizont rovnako ako sa modeluje prínos EFGA.
 - NICE-EAG nastavenie DR s návratom na *baseline* akceptoval. Komisia NICE však v aktuálnom predbežnom hodnotení upozornila, že tento prístup môže nadhodnocovať prínos EFGA a preferuje použitie dát pre SoC z placebo ramena štúdie ADAPT počas celého horizontu modelovania. V tomto nastavení by však pacienti v ramene EFGA + SoC po trvalom ukončení liečby (po návrate na *baseline*) boli v horšom stave než pacienti v ramene SoC, čo by mohlo viesť k znevýhodneniu EFGA. Na tento aspekt upozornila komisia NICE aj EAG, čo bližšie diskutujeme v príslušnom bode nižšie [36, str. 15].
 - Vzhľadom na vyššie uvedené argumenty akceptujeme v ramene SoC návrat na *baseline* po 4 cykloch, ale považujeme toto nastavenie za neisté.
- **Akceptujeme** prechodové pravdepodobnosti pre cykly *on-treatment* v ramene EFGA + SoC (Tabuľka 10, Tabuľka 11).
- **Neakceptujeme** nastavenie DR ohľadne modelovania pacientov po trvalom ukončení liečby v ramene EFGA + SoC s postupným návratom na *baseline*. Súhlasíme so zapracovaním návratu na *baseline* po ukončení liečby, ale podiel zotrúvajúcich pacientov v stave MG-ADL<5 **neakceptujeme**, preferujeme alternatívny scenár dodaný DR s podielom 15 %.
 - Predpoklad, že väčšina pacientov po trvalom ukončení liečby EFGA postupne prejde do stavu, v ktorom boli pred liečbou, považujeme za klinicky hodnovernejší než dlhodobé zotrvanie v stave, v ktorom bol pacient v momente ukončenia liečby (de facto pretrvávajúci prínos EFGA po ukončení liečby u všetkých pacientov po celý zvyšok života). Túto skutočnosť potvrdili pre NICE klinickí experti a EAG vo svojom základnom scenári modelovala návrat na *baseline* u 99 % pacientov po ukončení. Po dodaní klinických dôkazov zo štúdií s EFGA v tejto a ďalších indikáciách EAG akceptovala podiel 15 % pacientov, u ktorých prínos liečby pretrváva po 6 mesiacoch [35, str. 411, 524].
 - V súlade s NICE-EAG preto **neakceptujeme** použitú maticu s výsledkom ■ % pacientov v stave MG-ADL<5 po 6 cykloch od ukončenia liečby a preferujeme ako nastavenie scenár s 15 % pacientov. Táto zmena zvyšuje ICUR o 48-tisíc €/QALY.
 - Komisia NICE v aktuálnom predbežnom hodnotení toto nastavenie považuje za výrazne neisté a zatiaľ nevyjadrila jasnú preferenciu pre jeden zo scenárov a požadovala doplnenie ďalších analýz a dôkazov o pretrvávanií a miere prínosu. Klinickí odborníci vo vyjadrení pre komisiu NICE sa nezhodovali v tom, či je predpoklad o pretrvávajúcom efekte liečby u časti pacientov klinicky plauzabilný. Komisia tiež uviedla, že prínos liečby po trvalom ukončení môže súvisieť s placebo efektom. EAG komisiu upozornila, že v modeli nie je možné upravovať prínos liečby po ukončení EFGA (teda veľká časť pacientov sa navráti na *baseline*) a zároveň ponechať placebo efekt v ramene SoC (ako to vyžaduje komisia, diskusia vyššie) [36, str. 15].
 - Aj po úprave NIHO vzhľadom na vyššie uvedenú diskusiu tento predpoklad považujeme za veľmi neistý a skôr optimistický a vnímame potenciálne negatívne riziko vo vzťahu k výsledku nákladovej efektívnosti. Pri ostatných nastaveniach podľa NIHO a použití druhého alternatívneho scenára (s podielom zotrúvajúcich 1 %) by zľava pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti musela byť vo výške ■ % (čo zodpovedá úhrade ■ € za balenie) oproti aktuálne odporúčanej zľave ■ % (úhrada ■ €).
- **Neakceptujeme** prechodové pravdepodobnosti pre cykly *off-treatment* pre stavy MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥10 v ramene EFGA + SoC vychádzajúce iba z údajov o 1. liečebnom cykle v štúdiu ADAPT.
 - Maticu pre 1. cyklus *off-treatment* (Tabuľka 12 s pôvodným nastavením) sme upravili tak, aby pravdepodobnosti vychádzali z *poolovaných* údajov o všetkých dostupných liečebných cykloch. Vďaka tejto úprave sú pravdepodobnosti založené na výrazne vyššom počte pozorovaní. Zároveň je tento prístup v súlade s modelovaním pravdepodobností v cykloch *on-treatment*, ktoré tiež vychádzali z *poolovaných* údajov.
 - Maticu pre 2. cyklus *off-treatment* (Tabuľka 13) sme nepoužili, keďže sme pristúpili k skráteniu tunelových stavov (viac v stanovisku v časti nižšie -Tunelové stavy pre obdobie *off-treatment* EFGA + SoC). Táto zmena zvyšuje ICUR o 1,9-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** prechodové pravdepodobnosti pre stav MG-ADL<5 v ramene EFGA + SoC. V nastavení DR je použitá matica vychádzajúca z údajov o pacientoch v placebo ramene štúdie ADAPT. Ako alternatívny

scenár DR zapracoval maticu vychádzajúcu z údajov o pacientoch v ramene EFGA v štúdiu ADAPT. Obe tieto matice (Tabuľka 14) vychádzali z veľmi malého počtu pozorovaní, keďže nevyužívali *poolované* údaje. V prvom cykle po prechode do stavu MG-ADL<5 zároveň bola nastavená 100% pravdepodobnosť, že pacienti zotrývajú v tomto stave do druhého cyklu. Táto pravdepodobnosť nebola podložená dátami zo štúdie, ale bola nastavená v rámci modelovania obdobia *off-treatment* s dĺžkou 2 cykly. Pri zapracovaní skráteného obdobia *off-treatment* (1 cyklus namiesto pôvodných 2) sme túto prechodovú pravdepodobnosť upravili a použili sme *poolované* dáta z 8 liečebných cyklov pre týchto pacientov dostupné v modeli. Pre ďalšie *off-treatment* cykly v tomto stave MG-ADL<5 neboli dáta z ostatných cyklov na *poolovanie* dostupné a preto sme použili dáta z matice pre 2. *off-treatment* cyklus bez *poolovania* a maticu z alternatívneho scenára z ramena EFGA v štúdiu ADAPT. Upravenú maticu uvádzame v tabuľke (Tabuľka 17). **Zmena zvyšuje ICUR o 319-tisíc €/QALY.**

- Prechodové pravdepodobnosti aj po zapracovaní zmien NIHO v niektorých prípadoch vychádzajú z veľmi malého počtu pacientov (najmä pri MG-ADL<5, diskutovanom v bode vyššie) a zo štúdie s krátkym trvaním a používajú sa po celú dĺžku modelu. Aj rozdiel jedného pacienta má v takomto prípade potenciálne veľký dopad na celkový výsledok a preto tento aspekt považujeme za ďalší zdroj neistoty v nastavení DR aj v NIHO nastavení.

Tabuľka 10: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 1 on-treatment, nastavenie DR

Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1,00
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1,00
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1,00

Zdroj: [18]

Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 2+ on-treatment, nastavenie DR

Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1,00
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1,00
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1,00

Zdroj: [18]

Tabuľka 12: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC - cyklus 1 off-treatment, nastavenie DR

Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1,00
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1,00
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1,00

Zdroj: [18]

Tabuľka 13: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA - cyklus 2 off-treatment, nastavenie DR

Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1,00
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1,00
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1,00

Zdroj: [18]

Tabuľka 14: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC v stave MG-ADL<5, scenáre predložené DR

Základný scenár (údaje z placebo ramena)					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5, c 1	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c 2	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c 3	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c 4+	■	■	■	■	1,00
Alternatívny scenár (údaje z EFGA ramena)					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5, c 1	■	■	■	■	1

MG-ADL <5, c 2	■	■	■	■	1
MG-ADL <5, c 3	■	■	■	■	1
MG-ADL <5, c 4+	■	■	■	■	1

Zdroj: [18]

Tabuľka 15: Prechodové pravdepodobnosti v ramene EFGA + SoC po trvalom ukončení liečby - scenáre

Základný scenár					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1
Alternatívny scenár s 15%					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1
Alternatívny scenár s 1%					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1

Zdroj: [18]

Tabuľka 16: Prechodové pravdepodobnosti v ramene SoC pre cykly 1, 2, 3, 4 a 5+, nastavenie DR

Cyklus 1					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1,00
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1,00
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1,00
Cyklus 2					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1
Cyklus 3					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1
MG-ADL 8-9	■	■	■	■	1
MG-ADL ≥10	■	■	■	■	1
Cyklus 4					
Z/do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5	■	■	■	■	1
MG-ADL 5-7	■	■	■	■	1

MG-ADL 8-9		■		■		■		■		1
MG-ADL ≥10		■		■		■		■		1
Cyklus 5										
Z/do		MG-ADL <5		MG-ADL 5-7		MG-ADL 8-9		MG-ADL ≥10		Celkom
MG-ADL <5		■		■		■		■		1
MG-ADL 5-7		■		■		■		■		1
MG-ADL 8-9		■		■		■		■		1
MG-ADL ≥10		■		■		■		■		1
Cyklus 6+										
Z/do		MG-ADL <5		MG-ADL 5-7		MG-ADL 8-9		MG-ADL ≥10		Celkom
MG-ADL <5		■		■		■		■		1
MG-ADL 5-7		■		■		■		■		1
MG-ADL 8-9		■		■		■		■		1
MG-ADL ≥10		■		■		■		■		1

Zdroj: [18]

Tabuľka 17: Prechodové pravdepodobnosti pre stav MG-ADL<5 v ramene EFGA + SoC, nastavenie NIHO

Z/Do	MG-ADL <5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Celkom
MG-ADL <5, c1	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c2	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c3	■	■	■	■	1,00
MG-ADL <5, c4+	■	■	■	■	1,00

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu DR

Tunelové stavy pre obdobie *off-treatment* EFGA

Pacienti v modeli v ramene EFGA + SoC prechádzajú tunelovými stavmi, aby bolo možné modelovať obdobia *off-treatment*. Stavy MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥10 sú z tohto dôvodu rozdelené na 3 podstavy – *on-treatment*, 1. cyklus *off-treatment* a 2. cyklus *off-treatment*. Stav MG-ADL<5 je rozdelený na 4 podstavy, pričom všetky sú bez liečby EFGA. Model je nastavený tak, aby sa pacienti do akéhokoľvek podstavu *on-treatment* dostali najskôr po dvoch cykloch *off-treatment*.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Upravili sme v modeli prechody v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9 ≥10 tak, aby sa pacienti do stavu *on-treatment* dostali po jednom cykle *off-treatment*. Úpravu v stave MG-ADL<5 sme vykonali zmenou prechodovej matice a diskutujeme ju v časti Prechodové pravdepodobnosti. Podrobnú diskusiu o úprave v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9, ≥10 uvádzame nižšie:

- Predložené nastavenie DR nezodpovedá podmienkam štúdie, v ktorej pacienti mohli ďalší cyklus liečby EFGA dostať po 5 (ADAPT) alebo 4 (ADAPT+) týždňoch po ukončení predchádzajúceho obdobia *on-treatment*, pričom mediánová dĺžka liečebného cyklu v ADAPT+ (od 1. dávky jedného cyklu po 1. dávku nasledujúceho cyklu) bola 50-64 dní.
- DR sme vo výzve požiadali o úpravu tunelových stavov. Tejto požiadavke DR nevyhovelo a poukázal na to, že v štúdiu ADAPT bola priemerná dĺžka cyklu (od 1. infúzie jedného cyklu po 1. infúziu druhého cyklu) 94 dní (13,7 týždňa). Nesúhlasíme s použitím dát iba zo štúdie ADAPT, keďže zo štúdie ADAPT+ je výrazne vyšší počet pozorovaní a dlhšie sledovanie. Preto v dlhodobom horizonte považujeme dáta z ADAPT+ za výpovednejšie než z krátkej štúdie ADAPT. V dlhšej štúdiu ADAPT+ bol medián dĺžky liečebného cyklu kratší a počas štúdie mal trend sa skracovať.
- Štatisticky významný rozdiel v zlepšení MG-ADL sa preukázal do 7. týždňa po podaní 1. infúzie EFGA, ako znázorňuje Obrázok 1 (zahŕňa aj non-respondérov). Po 8 týždňoch od 1. dávky EFGA už nie je preukázané štatisticky významné zlepšenie. Na základe toho predpokladáme, že u väčšiny pacientov sa začne v 8. týždni prejavovať zhoršenie, a tým pádom im bude opätovne nasadená liečba.
- DR v podaní pre NICE použil (a NICE akceptoval) modelovanie tunelových stavov s dĺžkou zodpovedajúcou podávaniu liečebných cyklov v intervale 8 týždňov [35, str. 95].

- Vplyv samotnej nami vykonanej úpravy v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥ 10 v modeli je zvýšenie ICUR o 0,2-tisíc €/QALY. Toto nastavenie úzko súvisí so zmenou matice pre stav MG-ADL <5 v ramene EFGA + SoC, ktorú sme diskutovali v predchádzajúcej časti. Pri aplikovaní tejto zmeny súčasne so zmenou matice pre stav MG-ADL <5 (čo má samostatne vplyv na ICUR 319-tisíc €) spolu tieto dve zmeny zvyšujú ICUR o 328-tisíc €/QALY.

Mortalita

V modeli je použitá v oboch ramenách mortalita všeobecnej populácie na Slovensku z roku 2021, prepočítaná podľa pomeru mužov a žien v štúdiu ADAPT. Mortalita v stave krízy je 12%. Táto hodnota bola odvodená ako priemer údajov z literárnych zdrojov [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy sa z dôvodu predpokladu o zvýšenej mortalite na všeobecnú mortalitu uplatňujú HR (z angl. hazard ratio – pomer rizík), odvodené taktiež z literárnych zdrojov [44, 45, 46]. Pre pacientov s nízkou dávkou je to 1,11 a pre pacientov s vysokou dávkou 2,10.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme použitú mortalitu všeobecnej populácie z roku 2021. Model sme opravili s použitím mortality za rok 2022. Zmena znižuje ICUR o 4,5-tisíc €/QALY. **Akceptujeme** zvýšenú mortalitu pre stav krízy a pre pacientov užívajúcich kortikosteroidy.

Exacerbácie

Exacerbácie (zhoršenie stavu vyžadujúce si zmenu liečby, podanie záchranej terapie alebo hospitalizáciu, avšak bez narušenia schopnosti samostatne dýchať) sa modelujú ako udalosti v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥ 10 . Miera výskytu je vypočítaná na základe počtu udalostí v pomere k počtu týždňov sledovania v jednotlivých ramenách štúdie ADAPT (Tabuľka 18). Exacerbáciám sú priradené osobitné disutility aj náklady.

Tabuľka 18: Výpočet miery výskytu exacerbácií

	Počet pacientov	Počet hospitalizácií pre exacerbáciu	Počet týždňov sledovania	Miera výskytu
SoC	■	■	■	■
EFGA	■	■	■	■

Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Myastenická kríza

Myastenická kríza je modelovaná ako samostatný stav. Pravdepodobnosť prechodu do stavu krízy je 0,09% v každom cykle pre stavy MG-ADL 5-7, 8-9, ≥ 10 v oboch ramenách. Tento údaj pochádza zo štúdie, v ktorej sa sledovali pacienti v španielskom registri neuromuskulárnych chorôb. Výskyt život ohrozujúcich udalostí v pomere k času sledovania sa použil na výpočet pravdepodobnosti krízy v každom cykle. Zo stavu MG-ADL <5 nie je možné sa dostať do krízy. V kríze zotráva pacient iba jeden cyklus – so 100% pravdepodobnosťou prechádza do stavu MG-ADL ≥ 10 .

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nastavenie nemusí byť klinicky plauzabilné, keďže pravdepodobnosť krízy by mohla byť vyššia pre pacientov s horším MG-ADL (podobne ako v nastavení DR v hodnotení lieku Soliris, hodnotenie NIHO č. 43A). Nastavenie DR však považujeme za konzervatívne, keďže pri vyšších pravdepodobnostiach pre horšie stavy by sa viac kríz modelovalo v ramene SoC a tým by sa zvýhodňovalo rameno EFGA + SoC.

Redukcia užívania kortikosteroidov

Pri pacientoch, ktorí sa dostanú do stavu MG-ADL <5 , DR predpokladá okamžité prerušenie užívania kortikosteroidov u 100% pacientov na základe štúdie RWE (z angl. Real World Evidence – dôkaz z klinickej praxe)

s 11 pacientami na liečbe EFGA, kde 64% pacientov znížilo dávku kortikosteroidov bez zhoršenia klinického stavu [47].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme mieru redukcie užívania na 50%, pričom zároveň 50% z pacientov bude užívať nízku dávku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predložený dôkaz nepovažujeme za dostatočný, aby bolo možné predpokladať, že príde k redukcii u všetkých pacientov.
- V aktuálne prebiehajúcom konaní s liekom Vyvgart v českom SÚKL DR predložil ďalšie dáta v prospech redukcie užívania kortikosteroidov. V štúdiu z praxe v USA vyplynulo po 6 mesiacoch od začatia liečby EFGA zníženie priemernej dennej dávky kortikosteroidov z 23,9 mg na 20,9 mg a zvýšenie počtu pacientov s dennou dávkou 0-5 mg zo 7% na 24%. DR v českom podaní upravil základný scenár a namiesto 100%-nej redukcie počítá s prechodom na nízku dávku u pacientov v stave MG-ADL<5 [48]. Aj tieto dáta teda naznačujú, že 100%-ná redukcia je neopodstatnená.
- Zo štúdie ADAPT a ADAPT+ nemáme žiadny dôkaz o vplyve EFGA na znižovanie dávok konkomitantných liečiv, keďže protokol nepovoľoval zmenu liečby v priebehu štúdie.
- V štúdiách ADAPT a ADAPT+ zmena liečby nebola povolená (a teda pacienti užívali kortikosteroidy, ktoré potenciálne prispievali k zlepšeniu/udržaniu ich stavu). Použitie pravdepodobnosti prechodu zo štúdií a zároveň modelovanie redukcie užívania kortikosteroidov môže preto viesť k nadhodnocovaniu prínosu v ramene EFGA + SoC.
- Spôsob modelovania tejto redukcie nepovažujeme za vhodný, avšak v rámci obmedzení daného modelu nie je možné ho jednoducho upraviť. Model predpokladá, že pacienti podstupujú opakované (a okamžité) nasadzovanie a vysadzovanie kortikosteroidov pri prechádzaní z a do stavu MG-ADL <5. Predpokladáme, že lekári v klinickej praxi budú pri pretrvávajúcom zlepšení stavu vysadzovať pacientom kortikosteroidy, ale nie je jasné, pri akom veľkom zlepšení sa tak stane, po akom čase možno takéto zlepšenie predpokladať a akého percenta pacientov sa to bude týkať. Odborník z praxe potvrdil, že kortikosteroidy-šetriaci účinok je jedným z výrazných očakávaných benefitov liečby EFGA, ale percentuálny odhad neposkytol. Potvrdil, že vysadzovanie kortikosteroidov prebieha postupne s dôkladným sledovaním stavu. Dávka sa znižuje o niekoľko mg/deň každé 2-3 týždne – pri vysokej dávke môže vysadenie trvať niekoľko mesiacov.
- Pre nedostatok kvantitatívnych dát, z ktorých by bolo možné odvodiť vstupy do modelu, sme pre účely modelovania zvolili stredný odhad. V NIHO nastavení modelujeme redukciu počtu pacientov v stave MG-ADL<5, ktorí užívajú kortikosteroidy o 50%, pričom u 50% z nich pôjde o nízku dávku. Táto zmena zvyšuje ICUR o 47-tisíc €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá vyprchanie prínosu EFGA 6 mesiacov po trvalom ukončení liečby u približne 64% pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Preferujeme alternatívny scenár s vyšším podielom pacientov, ktorých prínos vyprchá po 6 mesiacoch. Bližšie diskutujeme toto nastavenie vrátane vplyvu na ICUR v časti Prechodové pravdepodobnosti (v časti 5.2.4).

5.2.5. Údaje o kvalite života

Hodnoty utilít pre každý stav sú v základnom scenári DR určené pre každé rameno osobitne (pozri Tabuľka 19). Toto nastavenie je podložené regresnou analýzou údajov o kvalite života zo štúdie ADAPT. Pre názornosť uvádzame aj základné výsledky regresnej analýzy (Tabuľka 20). Utility v jednotlivých stavoch a ramenách sa získali znížením základnej hodnoty (0,8284) o koeficienty pre zdravotné stavy (-0,0592, -0,1319 a -0,21) a koeficient pre SoC (-0,1052). Údaje o kvalite života boli zbierané pomocou EQ-5D-5L dotazníka a následne mapované do EQ-5D-3L s využitím mapovacej funkcie EEPRU datasetu. DR použil metodiku prevzatú od Ara et Brazier [49] na modelovanie znižovania utility z dôvodu rastúceho veku. Utility pre rameno SoC sa aplikujú na aj pacientov v ramene EFGA + SoC po trvalom ukončení liečby.

V modeli sú použité aj:

- dekrementy utility pri užívaní kortikosteroidov – v každom cykle je pre podiel pacientov, ktorí užívajú kortikosteroidy v danom cykle započítaný dekrement podľa dávky (vysoká/nízka);
- dekrement pri exacerbácii – v každom cykle určitý podiel pacient prekoná exacerbáciu a pre týchto pacientov sa v danom cykle započíta dekrement utility;
- dekrement utility opatrovateľa – započítava sa pre všetkých pacientov v každom cykle v závislosti od zdravotného stavu pacienta.

Prehľad týchto hodnôt je uvedený v tabuľke (Tabuľka 21).

Tabuľka 19: Hodnoty utility pre obe ramená

EFGA		SoC	
Zdravotný stav	Hodnota utility	Zdravotný stav	Hodnota utility
MG-ADL <5	0,83	MG-ADL <5	0,72
MG-ADL 5-7	0,77	MG-ADL 5-7	0,66
MG-ADL 8-9	0,70	MG-ADL 8-9	0,59
MG-ADL ≥10	0,62	MG-ADL ≥10	0,51
Kríza	0,46	Kríza	0,46

Zdroj: [18]

Tabuľka 20: Výsledky regresnej analýzy utilít

Regresné koeficienty, zmiešaný model			
	Koeficient	SE	P hodnota
Intercept	0,8284	0,0176	0,00000
MG-ADL 5-7	-0,0592	0,0066	0,00000
MG-ADL 8-9	-0,1319	0,0083	0,00000
MG-ADL ≥10	-0,2100	0,0091	0,00000
Konvenčná terapia	-0,1052	0,0246	0,00004

Zdroj: [18]

Tabuľka 21: Dekrementy utilít

Dekrement utility pacienta		Zdroj
Exacerbácia	-0,16	[50]
Vysoká dávka kortikosteroidov	-0,175	priemer hodnôt z [51][52]
Nízka dávka kortikosteroidov	-0,07	priemer hodnôt z [51][52]
Dekrement utility opatrovateľa		Zdroj
MG-ADL <5	-0,002	[53]
MG-ADL 5-7	-0,045	[53]
MG-ADL 8-9	-0,142	[53]
MG-ADL ≥10	-0,16	[53]
Kríza	-0,18	[53]

Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie utilít vychádzajúce z regresnej analýzy dát štúdie ADAPT, tým pádom aj rozdielne utility v ramenách pre jednotlivé MG-ADL stavy. **Neakceptujeme** viacero iných aspektov kvality života. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme argument, ktorý DR použil v konaní v NICE, že MG-ADL skóre nezachytáva všetky aspekty ochorenia, ktoré môžu ovplyvňovať kvalitu života, čím odôvodnil aplikovanie efektu EFGA pri kvalite života nad rámec zmeny MG-ADL [35, str. 106]. DR tento dodatočný efekt preukázal aj ďalšou regresnou analýzou dát zo štúdie ADAPT, ktorá bola vykonaná na jednotlivých MG-ADL skóre (teda nie po skupinách) a taktiež preukázala, že liečba EFGA mala štatisticky významný vplyv na kvalitu života nezávisle od zmeny MG-ADL [54]. Zároveň však berieme do úvahy argumenty, ktoré proti takto nastaveným hodnotám utilít vyjadrila komisia NICE – že rozdiel medzi ramenami v totožnom stave MG-ADL je väčší než medzi dvoma susednými stavmi v tom istom ramene a že rozdiel sa týka aj stavu MG-ADL<5, kde pacienti neužívajú EFGA [55, str.

11]. Komisia NICE v predbežnom hodnotení neakceptovala rozdielne utility v ramenách a preferuje použitie jednotných *poolovaných* utilít pre obe ramená [36, str. 19]. Tieto argumenty prinášajú preto do použitia rozdielných utilít neistotu, ktorá je z pohľadu výsledku nákladovej efektívnosti negatívna (t.j. pri rovnakých utilitách ICUR vzrastie).

- Metodika autorov Ara et Brazier pri výpočte zníženia utility z dôvodu veku je nesprávne použitá – vo vzorci je namiesto podielu mužov použitý podiel žien. Nastavenie sme opravili. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1-tisíc €/QALY.
- Dekrementy opatrovateľov sme nezahrnuli. Analýzu nákladovej efektívnosti vykonávame konzistentne z pohľadu platcu zdravotnej starostlivosti a z pohľadu na dotknutého pacienta. Umožnenie zarátania perspektívy opatrovateľa by viedlo k selektívnemu použitiu tohto aspektu iba v žiadostiach, v ktorých je to pre DR výhodné. V tomto prípade ani český SÚKL neakceptoval dekrementy utilít opatrovateľov, hoci v SÚKL je v prípade liekov na ojedinelé ochorenia umožnené zohľadniť aj kvalitu života opatrovateľov. SÚKL vyslovil pochybnosti o hodnovernosti údajov, na ktorých je založený výpočet dekrementov opatrovateľa a DR v odpovedi na výzvu k súčinnosti tieto dekrementy odstránil. [56, str. 24]. Rovnako aj komisia NICE uviedla, že preferuje tieto dekrementy nezahrňať [55, str. 15]. Použité dáta sú zo štúdie, ktorá sa týkala pacientov so sklerózou multiplex a ich opatrovateľov. Závažnosť stavu pacienta bola zisťovaná nástrojom špecifickým pre toto ochorenie a preto mapovanie na MG-ADL skóre a použitie dát o záťaži opatrovateľov pre pacientov s MG je spojené s vysokou neistotou. Táto zmena zvyšuje ICUR o 71-tisíc €/QALY.
- Dekrementy utilít spojené s užívaním kortikosteroidov považujeme v tomto prípade za klinicky nepodložené. Máme za to, že v prípade použitia týchto dekrementov by prišlo k dvojitému započítaniu zníženia kvality života kvôli kortikosteroidom. V štúdii ADAPT 75% pacientov užívalo kortikosteroidy, takže ich vplyv na kvalitu života je zachytený v použitých utilitách. Dekrementy spojené s užívaním kortikosteroidov sme nezahrnuli v súlade s postupom v podaní pre NICE, kde DR po dohode s EAG tieto dekrementy zo základného scenára odstránil [35, str. 418]. Táto zmena zvyšuje ICUR o 81-tisíc €/QALY.

5.2.6. Náklady

Čas na liečbe

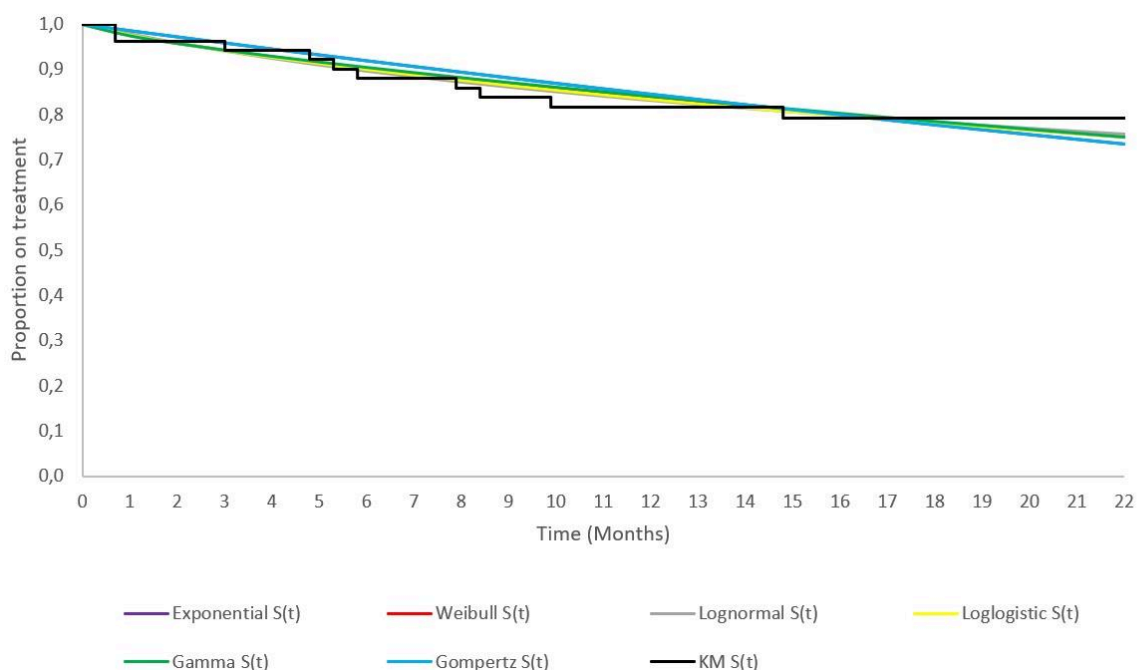
Pacienti v ramene EFGA + SoC podstupujú opakovane cykly liečby podľa zdravotného stavu a nastavení modelu až do trvalého ukončenia liečby alebo smrti. Podiel pacientov, ktorí trvalo ukončia liečbu v danom cykle, je daný rizikom úmrtia a krivkou ToT (z angl. Time on Treatment – čas na liečbe). Krivka je extrapoláciou Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdií ADAPT a ADAPT+ (čas od podania 1. dávky EFGA do poslednej absolvovanej kontroly pre každého pacienta v ramene EFGA). V základnom scenári po výzve na opravu boli tieto dáta očistené o non-respondérov. DR použil exponenciálnu parametrizáciu, ktorá má zo 6 základných funkcií najlepší štatistický fit na základe hodnôt AIC a BIC (Tabuľka 22). Na obrázkoch je znázornený grafický fit krivky na KM dáta (Obrázok 10) a vývoj krivky v 20-ročnom horizonte (Obrázok 11, exponenciálna a Gompertzova krivka sa prekrývajú). Z extrapolovanej krivky je vypočítaná pravdepodobnosť trvalého ukončenia liečby v každom cykle (0,014).

Tabuľka 22: AIC a BIC hodnoty parametrizácií

	Exponenciálna	Weibullova	Lognormálna	Loglogistická	Gompertzova	Gamma
AIC+ BIC	158,45	163,09	161,50	162,65	222,70	169,56
AIC	78,24	79,57	78,78	79,35	109,40	81,83
BIC	80,21	83,51	82,72	83,29	113,30	87,74

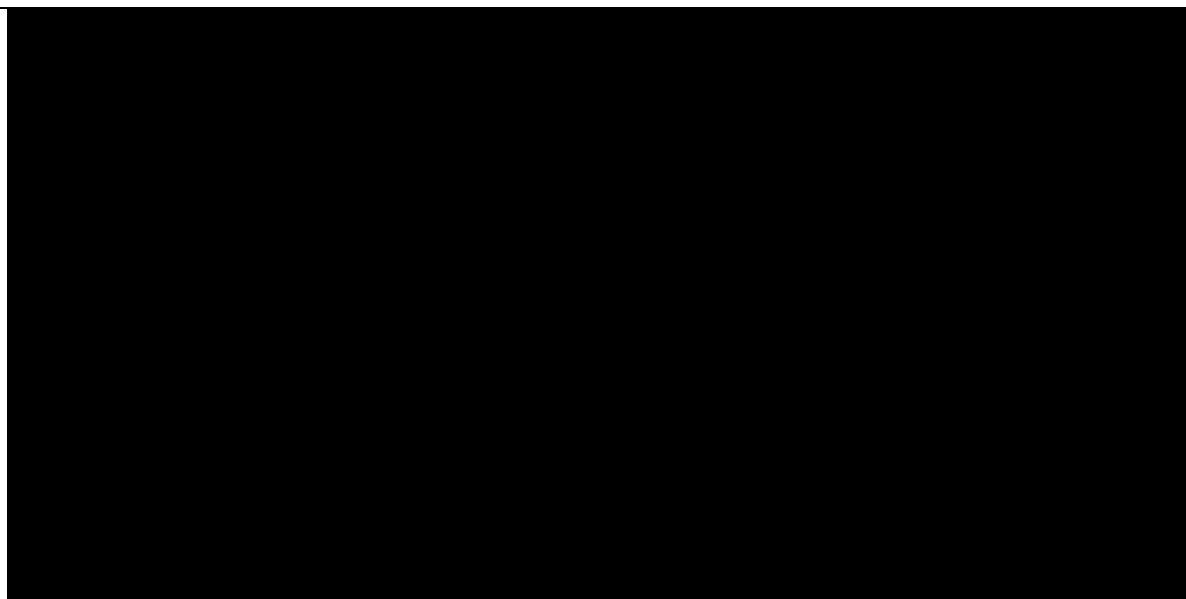
Zdroj: [18]

Obrázok 10: KM dáta a extrapolované krivky ToT



Zdroj:[18]

Obrázok 11: KM dáta a extrapolované krivky ToT v 20-ročnom horizonte



Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR sme vo výzve požiadali, aby dodal KM dáta spolu s novými extrapoláciami, ktoré budú očistené o pacientov označených ako non-respondéri a o pacientov, ktorí liečbu ukončili po záchranej terapii. Non-respondéri sú v modeli od kohorty na liečbe oddelení v prvom cykle a ich ukončenie by takto bolo započítané dvakrát. Títo pacienti nie sú ani súčasťou dát o účinnosti. Pacienti po záchranej terapii by naopak v klinickej praxi v SR pri požadovanom IO liečbu neukončili (podmienka pre ukončenie je “Dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchranej terapie (IVIG, PLEX) v posledných 12 mesiacoch”). DR po výzve dodal KM dáta, ktoré sú očistené o non-respondérov, avšak stále obsahujú dáta pacientov, ktorí liečbu ukončili po podaní záchranej terapie. Model v tomto nastavení zodpovedá

situácii, keď podanie záchranej terapie vedie k trvalému ukončeniu liečby. Akceptujeme nastavenie, pretože sa v štúdiu jednalo o veľmi malý počet pacientov (1 v ramene EFGA a 2 v ramene PLA).

- **Akceptujeme** s výraznou neistotou výber exponenciálnej parametrizácie krivky ToT na základe AIC a BIC kritérií a vizuálneho fitu. Neistota vyplýva z krátkosti dát zo štúdie v porovnaní s horizontom modelu (22,5 mesiaca) a malého počtu udalostí (79% pacientov bez udalosti na konci sledovania). Výber inej parametrizácie má za následok zmenu ICUR v rozsahu -6-tisíc až +85-tisíc €/QALY. (v základnom nastavení DR).
- Dĺžka liečebného cyklu v štúdiách, ktoré sú zdrojom ToT KM dát, bola individualizovaná a ako bolo diskutované v časti 5.2.4, nie je jasné, ako presne zodpovedá dĺžka liečebného cyklu v modeli pozorovaniam v štúdiu. Nie je možné z dostupných dát zistiť, koľko mali jednotliví pacienti v čase trvalého ukončenia liečby absolvovaných cyklov a či modelovanie ukončenia liečby podľa ToT krivky nespôsobí podhodnotenie nákladov v dôsledku menšieho počtu absolvovaných cyklov v modeli v porovnaní so štúdiu a klinickou praxou. Považujeme preto tento aspekt za zdroj neistoty.

Jednotkové náklady na lieky

Náklady na EFGA na jeden liečebný cyklus sú vypočítané na základe navrhovanej úhrady za liek Vyvgart a počtu liekoviek, ktoré sa spotrebujú na liečbu jedného pacienta počas jedného liečebného cyklu. Liečebný cyklus pozostáva zo štyroch podaní v týždenných intervaloch. DR predpokladá, že na každú dávku sa spotrebujú 2 liekovky lieku, teda 8 liekoviek za celý cyklus. Tento počet DR násobí relatívnou dávkovou intenzitou 0,96 – predpokladá, že v skutočnosti sa podá iba 96% plánovaných dávok (údaj zo štúdie ADAPT). Náklad na cyklus liečby EFGA tak vychádza na 68 654 €. Náklad na liečebný cyklus sa v modeli započítava iba pre pacientov, ktorí sú v danom modelovom cykle v podstavoch „MG-ADL 5-7 on-treatment“, „8-9 on-treatment“ alebo „≥10 on-treatment“.

Náklady na ostatné lieky vychádzajú z úhrad uvedených v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom k 03/2023. Pre výpočet nákladov bola použitá priemerná hmotnosť pacienta zo štúdie ADAPT a odporúčané dávkovanie uvedené v SPC, v prípade dávkovania v rozmedzí jeho stredná hodnota. Zdrojom informácií o pomernom zastúpení jednotlivých liečiv v SoC bol panel expertov (Tabuľka 3 a Tabuľka 4). Výpočet nákladov za lieky zahrnuté v SoC a výsledok uvádzame v tabuľke (Tabuľka 23).

Náklady na IVIg v udržiavacej liečbe sú vypočítané na základe priemernej hmotnosti 80,6 kg, čo vychádza na tri 100ml a jedno 25ml balenie Privigenu. Podáva sa jedenkrát za cyklus. DR IVIg v udržiavacej liečbe považuje sa súčasť SoC na základe vyjadrenia panelu odborníkov, ale tieto náklady aplikuje iba na pacientov v ramene SoC a pacientov po trvalom ukončení liečby EFGA. Nie je súčasťou SoC u pacientov na liečbe EFGA. Náklad za jedno podanie a výpočet uvádzame v tabuľke (Tabuľka 24).

Tabuľka 23: Náklady na SoC

Liek	Úhrada za balenie	Úhrada za mg	Dávka za deň	Podiel pacientov	Náklad za cyklus
Mestinon (Pyridostigmin)	23,73 €	0,0026 €	270	100%	19,93 €
Prednison 20 (Prednizón vysoká dávka)	6,36 €	0,0159 €	10	5%	0,22 €
Prednison 20 (Prednizón nízka dávka)	6,36 €	0,0159 €	20	90%	8,01 €
Imuran (Azatioprin)	14,07 €	0,0028 €	241,8	80%	15,24 €
Ciclosporin Mylan	51,19 €	0,0102 €	201,5	19%	10,97 €
SoC spolu					54,39 €

Zdroj: [18]

Tabuľka 24: Náklady na IVIg

Liek	Úhrada za balenie	Počet balení na 1 podanie	Náklad za 1 podanie
Privigen 100ml	553,60 €	3	1 660,80 €
Privigen 25ml	143,77 €	1	143,77 €
Spolu			804,57 €

Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme výpočet nákladov na EFGA po úprave na zahrnutie odpadu (bližšie diskutujeme nižšie v časti Zahrnutie odpadu). Použité jednotkové náklady sme overili v ZKL platnom k 10/2023. **Neakceptujeme** nákladov na SoC a prístup k modelovaniu IVIg v udržiavacej liečbe. V oboch ramenách sme náklady na IVIg v udržiavacej liečbe odstránili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Náklady na IVIg v udržiavacej liečbe sú v modeli započítavané u pacientov v ramene SoC a pacientov po trvalom prerušení liečby v ramene EFGA + SoC (podľa podielov v Tabuľka 4), teda nie sú súčasťou SoC pre pacientov na liečbe EFGA.
 - Odborník sa vyjadril, že nepredpokladá podávanie IVIg ako súčasť SoC súčasne s podávaním EFGA, preto sme DR vyzvali na doplnenie IVIg ako samostatného komparátora.
 - DR sa v odpovedi na výzvu stotožnil s predpokladom, že IVIg nebude podávaný súčasne s EFGA. Nedodanie dát o účinnosti IVIg v udržiavacej liečbe vysvetľuje nedostatkom kvalitných dôkazov o prínose tejto liečby. V štúdií ADAPT nebol IVIg súčasťou SoC. V súlade s diskusiou v časti 3.9 akceptujeme nedodanie porovnania s týmto komparátorom avšak chýbajúce porovnanie vytvára dodatočnú neistotu pri hodnotení nákladovej efektívnosti.
 - Modelovanie nákladov na IVIg v udržiavacej liečbe u pacientov, ktorí neužívajú EFGA bez súčasného modelovania ich prínosov vedie k neistote ohľadne výsledku analýzy nákladovej efektivity, keďže nadhodnocuje náklady a podhodnocuje prínosy v ramene SoC. Odstránili sme preto náklady na IVIg v udržiavacej liečbe v ramene SoC a u pacientov po trvalom ukončení liečby EFGA, čo zvyšuje ICUR o 40-tisíc €/QALY.

Náklady na následnú liečbu

Po trvalom ukončení liečby EFGA pacienti naďalej užívajú SoC – náklady na cyklus liečby sú teda rovnaké ako v ramene SoC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Pri použití korekcie na polovicu cyklu sa v modeli neaplikujú správne náklady na lieky, najmä na EFGA v prvých cykloch. Preferujeme preto pri nákladoch na lieky korekciu neuplatňovať. Model sme upravili. Zmena zvyšuje ICUR o 3,5-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

EFGA a IVIg sa podávajú infúzne, preto je započítaný náklad na podanie infúzie (4x za cyklus pri EFGA a 1x za cyklus pri IVIg). Náklady na manažment krízy a exacerbácie sú uvedené ako celková suma vrátane hospitalizácie, podania záchranej terapie a použitia umelej pľúcnej ventilácie (v prípade krízy). Náklady na monitoring ochorenia sú rozdelené podľa zdravotného stavu. Podrobnosti uvádza Tabuľka 25. Náklady na AE sa v ramenách nezapočítavajú rovnakým spôsobom – v ramene SoC sa miera výskytu AE aplikuje na celú kohortu počas všetkých cyklov, ale v ramene EFGA + SoC iba na pacientov, ktorí v danom cykle užívajú EFGA. Náklady na výkony a hospitalizácie vychádzajú z Databázy jednotkových nákladov za rok 2022.

Tabuľka 25: Ostatné náklady

Výkon	Náklady
Administrácia lieku	7,18 €
Manažment krízy	30 348,50 €
Manažment exacerbácie	10 171,14 €
Manažment AE	610,88 €

Monitoring	
MG-ADL <5	3,06 €
MG-ADL 5-7	6,99 €
MG-ADL 8-9	8,74 €
MG-ADL ≥10	20,97 €

Zdroj: [18]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme modelovanie nákladov na zvládanie exacerbácie, krízy, monitoring ochorenia a podávanie liečiv s výnimkou nákladov na podávanie IVIg v udržiavacej liečbe.

- V súlade s vyššie diskutovaným nastavením IVIg v udržiavacej liečbe odstraňujeme náklady na podanie IVIg.
- Pri výpočte nákladov na základe Databázy jednotkových nákladov by sme preferovali použiť aktuálne údaje pre sadzbu DRG (rok 2023), ale tento aspekt má zanedbateľný vplyv na výsledok.
- Taktiež nesúhlasíme s metodikou, ktorou DR vypočítal náklady na hospitalizáciu pri manažmente krízy a exacerbácii (bližšie vo FER), keďže v nej delí náklady na DRG prípad počtom dní hospitalizácie a následne násobí iným počtom dní. Zmena nákladov na manažment krízy a exacerbácie by však mala zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, preto použité náklady akceptujeme.

Neakceptujeme spôsob aplikovania AE v modeli, pretože podhodnocuje náklady v ramene EFGA + SoC. Miera výskytu AE bola vypočítaná ako počet AE v danom ramene v štúdiu v pomere k celkovému času sledovania. V tomto čase boli zahrnuté obdobia *on-treatment* aj *off-treatment* EFGA, preto je nutné ich rovnako aplikovať aj v modeli. Nastavenie sme upravili, táto zmena zvyšuje ICUR o 0,2-tisíc €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Dávku liekov DR určuje na základe priemernej hmotnosti pacientov zo štúdie ADAPT, pričom nezohľadňuje distribúciu hmotnosti a nespotrebované zvyšky liekov. DR v modeli predpokladá, že všetkým pacientom budú stačiť 2 liekovky EFGA na jedno podanie. Takisto nezohľadňuje zaokrúhľovanie dávky pri tabletových liekových formách, ktoré sú dávkované podľa hmotnosti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Dávka EFGA sa podľa SPC určuje na základe hmotnosti pacienta a pre pacientov nad 80 kg je potrebné použiť tri liekovky. Keďže podľa údajov zo štúdie ADAPT malo 38,5% pacientov hmotnosť nad 80kg, považujeme za potrebné kalkulovať s dávkou 2 liekovky pre 61,5% pacientov a 3 liekovky pre 38,5% pacientov. Priemerne spotrebované množstvo na jedno podanie by preto malo byť 2,385 liekovky. Táto zmena zvyšuje ICUR o 54-tisíc €/QALY.
- Náklady na lieky zahrnuté v SoC sme upravili, aby sme zaokrúhlili dávku na celú tabletu pri liekoch Imuran a Ciclosporin. Zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Predložený ekonomický model bol funkčný a prehľadný. Priložený FER bol príliš stručný a nedostatočne vystihoval komplexnosť modelu (tunelové stavy, paralelná kohorta v ramene EFGA + SoC). Použitie údajov zo štúdií v modeli bolo vo viacerých prípadoch nedostatočne odôvodnené.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model dodaný v odpovedi na výzvu na opravu. V základnom scenári je ICUR EFGA + SoC voči SoC ■■■ €/QALY a EFGA teda nie je nákladovo efektívny pri odhadovanej prahovej hodnote pre rok 2024 vo výške 202-tisíc eur. Výsledky základného scenára DR uvádzame v tabuľke (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Výsledky základného scenára podľa DR

	EFGA + SoC	SoC
LY nediskontované	■	■
LY diskontované	■	■
QALY		
MG-ADL <5	■	■
MG-ADL 5-7	■	■
MG-ADL 8-9	■	■
MG-ADL ≥ 10	■	■
Kríza	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
Efga	■	■
Lieky	■	■
AE	■	■
Podanie	■	■
Monitoring	■	■
Exacerbácie	■	■
Krízy	■	■
Spolu	■	■
Inkrement		
QALY		■
Náklady		■
ICUR		■
Prahová hodnota násobok *		10
Prahová hodnota v eur *		201 887 €

* doplnené NIHO – predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero 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):

- Aplikovanie AE na všetky cykly v ramene EFGA + SoC.
- Zmena modelovania redukcie užívania kortikosteroidov v stave MG-ADL<5.
- Úprava tunelových stavov (skrátene z dvoch modelových cyklov na jeden).
- Použitie poolovaných dát na určenie prechodových pravdepodobností pre off-treatment cyklus.
- Úprava prechodovej matice pre stav MG-ADL<5 v ramene EFGA + SoC.
- Zmena scenára pre návrat na *baseline* po ukončení liečby EFGA na alternatívny s 15% podielom.
- Oprava nesprávne použitého vzorca pre výpočet znižovania utility s vekom.
- Odstránenie disutility opatrovateľa.
- Nezahrnutie dekrementov utility spojených s užívaním kortikosteroidov.
- Odstránenie korekcie na polovicu cyklu pre náklady na lieky.
- Odstránenie nákladov na IVlg v udržiavacej liečbe.
- Zahnutie odpadu z nespotrebovanej časti balenia.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, **EFGA + SoC dosahuje ICUR voči SoC na úrovni 1,71 mil. €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.**

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Vyvgart ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 8 986,11 €.

Tabuľka 27: Výsledky modelu podľa NIHO

	EFGA + SoC	SoC
LY nediskontované	■■■	■■■
LY diskontované	■■■	■■■
QALY		
MG-ADL <5	■■■	■■■
MG-ADL 5-7	■■■	■■■
MG-ADL 8-9	■■■	■■■
MG-ADL ≥ 10	■■■	■■■
Kríza	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady		
Efga	■■■	■■■
Lieky	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
Podanie	■■■	■■■
Monitoring	■■■	■■■
Exacerbácie	■■■	■■■
Krízy	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Inkrement		
QALY		■■■
Náklady		■■■
ICUR		1 713 822 €
Prahová hodnota násobok		10
Prahová hodnota v eur*		201 887 €

*predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024

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 28: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

- Chýbajúce porovnanie s IVIg v udržiavacej liečbe považujeme za výrazný zdroj neistoty, keďže je zrejmé aj z podkladov dodaných DR, že u cieľovej populácie sa táto liečba využíva vo veľkej miere.
- Dáta zo štúdií ADAPT a ADAPT+ sú z pomerne krátkeho sledovania vzhľadom na modelovaný časový horizont. Takisto počet pacientov bol pomerne nízky a v niektorých zdravotných stavoch a časových úsekoch išlo o rádovo jednotky pacientov. Aj veľmi malé rozdiely (1 pacient prejde do lepšieho/horšieho stavu) môžu mať veľký vplyv na výsledok. Modelovanie prínosu EFGA z krátkeho sledovania a malého počtu pacientov je spojené s vysokou neistotou.
- Prínos EFGA pozorovaný v štúdií voči placebo môže byť v modeli nadhodnotený, pretože v ramene EFGA + SoC sa tento relatívny benefit modeluje počas celého horizontu, zatiaľ čo v ramene SoC je prínos modelovaný iba počas prvých cyklov.
- Neistota je spojená aj s predpokladom o pretrvávajúcom prínose EFGA po trvalom ukončení liečby. NIHO toto nastavenie síce zmenil na konzervatívnejšie v porovnaní s nastavením DR, avšak naďalej zostáva neisté, keďže časť pacientov si zachováva prínos z liečby EFGA dlhodobo.
- Modelovanie prínosu EFGA v redukcii užívania kortikosteroidov je veľmi slabo podložené dátami. Na základe vstupu odborníka považujeme predpoklad o redukcii užívania kortikosteroidov za klinicky opodstatnený a jeho modelovanie za potrebné. Na základe predložených dát však nie je možné kvantifikovať tento prínos a preto v modeli pracujeme s odhadom, ktorý spôsobuje neistotu.
- Použitie rozdielnych utilít medzi ramenami je taktiež spojené s neistotou. Komisia NICE upozornila, že po použití rozdielnych utilít je rozdiel medzi ramenami v totožnom stave MG-ADL väčší než medzi dvoma susednými stavmi v tom istom ramene a že rozdiel sa týka aj stavu MG-ADL<5, kde pacienti neužívajú EFGA.
- Výber parametrizácie pre krivku ToT je spojený s neistotou, vyplývajúcou z fitovania krátkych dát na dlhý horizont. Pri poslednom sledovaní (22,5 mesiacov) bolo bez udalosti 79 % pacientov, čo považujeme za malý počet udalostí vzhľadom na celoživotný horizont modelovania.

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. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Vyvgart v tretí rok od kategorizácie pri dvoch scenároch z dôvodu vysokej neistoty ohľadne počtu pacientov. Pri dolnej hranici podielu refraktérnych pacientov 5 % je odhadovaná úhrada v tretí rok vo výške ■ mil. eur a pri hornej hranici podielu refraktérnych pacientov 15 % ■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Čistý dopad je totožný s hrubým dopadom, keďže sa jedná o prídavnú liečbu. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu vhodných pacientov.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR použil celkový počet prevalentných pacientov, získaný z Národného registra neuromuskulárnych chorôb, na ktorý aplikoval podiely uvedené v tabuľke (Tabuľka 29). Zdrojom týchto údajov bol panel odborníkov. DR zároveň predpokladá rastúcu penetráciu (Tabuľka 30), takisto na základe odhadu odborníkov v paneli. Liek Vyvgart bude podľa predpokladu DR zaradený do ZKL od 01/2024

DR nezahrnul do analýzy dopadu na rozpočet novodiagnostikovaných pacientov.

Počet vhodných pacientov zahŕňa aj pacientov označených ako non-respondérov (ktorí nemajú odpoveď na efgartigimod po dvoch liečebných cykloch a v súlade s IO je ich liečba ukončená). Ukončenie liečby u týchto pacientov je zahrnuté v miere ukončenia prevzatej z FEM a v modelovaní nákladov prevzatom z FEM.

Tabuľka 29: Odhadovaný počet vhodných pacientov podľa DR

	podiel	počet
Počet pacientov s MG		1744
Počet pacientov AChR-Ab+	85%	1482
Počet pacientov s gMG	69%	1023
Počet refraktérnych pacientov	15%	153
Počet refraktérnych s MG-ADL ≥5	28%	43

Zdroj: [18]

Tabuľka 30: Penetrácia v prevalentnej populácii podľa DR

Rok	Penetrácia trhu
Rok 1	37,21%
Rok 2	48,84%
Rok 3	76,74%
Rok 4	88,37%
Rok 5	100,00%

Zdroj: [18]

DR počet novo nasadzovaných pacientov na liečbu v danom roku dopočítava späť z počtu pacientov na liečbe v predchádzajúcom roku a z miery ukončenia liečby odvodenej z FEM (Tabuľka 33). DR týmto spôsobom zabezpečuje, aby bol počet pacientov na liečbe v danom roku zhodný s odhadmi penetrácie podľa odborníkov, teda

aby napr. v 3. roku bolo na liečbe 33 pacientov (76,74% zo 43). V tomto výpočte sa pacienti po ukončení nahrádzajú novo nasadenými pacientami. Celkový počet pacientov, ktorí počas týchto 5 rokov začnú liečbu je 71.

Tabuľka 31: Miera ukončenia liečby (tzv. drop-out) z FEM

Rok od začatia liečby	Podiel pacientov na liečbe
Rok 1	100%
Rok 2	66,13%
Rok 3	54,46%
Rok 4	44,83%
Rok 5	36,89%

Zdroj: [18]

DR použil náklady za jednotlivé roky liečby EFGA prevzaté z FEM. Náklady za daný rok na liečbe sa vždy započítavajú pre skupinu pacientov, ktorí sú na liečbe daný počet rokov (napr. náklady za prvý rok liečby z FEM sa násobia počtom novo nasadených a náklady za druhý rok liečby z FEM sa násobia počtom pacientov, nasadených rok predtým, etc.). Týmto spôsobom sa DR vysporiadal s nemožnosťou určiť náklady na pacienta na jeden cyklus/mesiac na liečbe (z dôvodu individualizovanej dĺžky liečebného cyklu) a s modelovaním nákladov na liečbu u non-respondérov. DR nezahrnul náklady na SoC pre pacientov na liečbe EFGA ani náklady na SoC ako nahrádzanú liečbu. DR zahrnul iba náklady na EFGA, ktoré prezentuje ako čistý dopad na rozpočet.

Tabuľka 32: Náklady za jednotlivé roky liečby efgartigimodom

Rok od začatia liečby	Náklady na pacienta v daný rok liečby
Rok 1	206 418 €
Rok 2	128 332 €
Rok 3	106 418 €
Rok 4	88 214 €
Rok 5	73 081 €

Zdroj: [18]

Tabuľka 33: Miera ukončenia liečby (tzv. drop-out) z FEM

Rok	Podiel pacientov na liečbe
Rok 1	100%
Rok 2	66,13%
Rok 3	54,46%
Rok 4	44,83%
Rok 5	36,89%

Zdroj: [18]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 34: Dopad na rozpočet podľa odhadu DR, rozpočítaný na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	16	10	17	14	14
počet z predchádzajúceho obdobia	-	11	16	24	29
spolu pacientov	16	21	33	38	43
náklady na efgartigimod = čistý dopad	3 302 691 €	4 117 500 €	6 495 118 €	7 547 113 €	8 547 047 €

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

Akceptujeme:

- celkový počet prevalentných pacientov s MG,
- podiel AChR-Ab+ pacientov,
- podiel pacientov s gMG,
- mieru prerušenia liečby odvodenú z FEM,
- spôsob modelovania nákladov (prevzaté z FEM pre každý rok liečby zvlášť) vrátane modelovania nákladov na non-respondérov. Náklady na efgartigimod prevzaté z FEM sme upravili v súlade s úpravami diskutovanými v časti 5.3.
- nezahrnutie nákladov na SoC v ramene intervencie aj v ramene nahrádzanej liečby. Keďže EFGA je prídavnou liečbou k SOC, predpokladáme, že náklady na SoC by boli v oboch ramenách rovnaké a nemali by vplyv na výsledný dopad na rozpočet.

Neakceptujeme:

- zaradenie lieku Vyvgart do ZKL k 1.1.2024 nepovažujeme za realistické. Očakávame zaradenie k 1.5.2024. V súlade s týmto predpokladom reportujeme dopad na rozpočet na 12-mesačné obdobia so začiatkom v 05/2024.
- predpoklad o podiele pacientov s MG vhodných na liečbu EFGA. Kritériá pre výpočet vhodných pacientov sme upravili nasledovne:
 - Kritérium „počet refraktérnych pacientov so skóre MG-ADL ≥ 5 “ (28%) sme nezahrnuli do výpočtu. Z údajov, ako ich predložil DR vyplýva, že 72% refraktérnych pacientov má skóre MG-ADL menej než 5. Tento predpoklad nepovažujeme za hodnoverný. Za refraktérnych sa podľa medzinárodných štandardov považujú pacienti, ktorí na liečbe SoC pociťujú stredne závažné až závažné symptómy. Z vyjadrení odborníka vyplýva, že táto definícia približne zodpovedá skóre MG-ADL 5 a viac. Na základe týchto informácií preferujeme predpoklad, že všetci refraktérni pacienti spĺňajú toto kritérium.
 - Kritérium „počet refraktérnych pacientov“ je podľa odhadu DR a literárnych údajov na úrovni 15%, ale podľa vyjadrenia odborníka je v slovenskej praxi nižšie, pravdepodobne až na úrovni 5%. Z dôvodu vysokej neistoty sme vytvorili dva alternatívne scenáre. Predkladáme odhad dopadu na rozpočet v rozpätí danom týmito dvoma hodnotami.
- nezapočítanie incidentných pacientov. Použili sme ročnú incidencia 2,12/100 000 [57] a výpočet vhodnej populácie podľa nami opravených kritérií DR, ktoré používame aj pre prevalentných pacientov.
- výpočet novonasadzovaných pacientov. Postup DR, ktorý uvádzame v časti 6.2.1, vedie k nasadeniu vyššieho počtu pacientov za 5 rokov, než je celkový počet vhodných. Preferujeme nasadzovať pacientov iba jedenkrát a nezahŕňať do výpočtu novo nasadených pacientov mieru ukončenia, resp. počet pacientov, ktorí liečbu ukončia (tak aby nedošlo v priebehu 5 rokov k nasadeniu vyššieho počtu pacientov než je celkovo vhodných).
- predpoklad o 100%-nej penetrácii v piatom roku. Penetráciu sme upravili pre prevalentných pacientov na 60% po prvých dvoch rokoch a pre incidentných 30% v prvom roku, 45% v druhom roku a od tretieho roku 60%. Maximálnu penetráciu 60 % sme zvolili na základe predpokladu, že určitá časť pacientov sa na liečbu nikdy nedostane (z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácie liečby, z organizačných či logistických dôvodov). Zároveň predpokladáme postupný nábeh liečby u prevalentných pacientov v priebehu dvoch rokov, pretože nepovažujeme za plauzabilné dosiahnutie maximálnej penetrácie až v 5. roku.

Postup NIHO pri určovaní počtu vhodných pacientov a penetrácie je v súlade s postupom v hodnotení lieku Soliris v indikácii MG (hodnotenie NIHO č. 43A/2023). Nezhľadňujeme potenciálne budúce rozdelenie vhodných pacientov medzi lieky Vyvgart a Soliris, keďže v konaní o zaradení lieku Soliris nebolo v čase prípravy tohto hodnotenia vydané právoplatné rozhodnutie.

Tabuľka 35: Počet vhodných pacientov podľa NIHO

	podiel	Počet prevalentných pacientov	Počet incidentných pacientov
Počet pacientov s MG		1744	115
počet pacientov AChR-Ab+	85%	1482	98
Počet pacientov s gMG	69%	1023	67
Počet refraktérnych pacientov – scenár A	15%	153	10
Počet refraktérnych pacientov – scenár B	5%	51	3

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

Tabuľka 36: Penetrácia lieku Vyvgart podľa NIHO – scenár A

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Prevalentní pacienti vhodní na liečbu	153				
Penetrácia prevalentných	30%	60%	0	0	0
Novonasadení prevalentní	46	46			
Incidentní pacienti vhodní na liečbu	10	10	10	10	10
Penetrácia incidentných	30%	45%	60%	60%	60%
Novonasadení incidentní	3	5	6	6	6
Novonasadení pacienti celkom	49	51	6	6	6

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

Tabuľka 37: Penetrácia lieku Vyvgart podľa NIHO - scenár B











	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Prevalentní pacienti vhodní na liečbu	51				
Penetrácia prevalentných	30%	60%	0	0	0
Novonasadení prevalentní	15	15			
Incidentní pacienti vhodní na liečbu	3	3	3	3	3
Penetrácia incidentných	30%	45%	60%	60%	60%
Novonasadení incidentní	1	2	2	2	2
Novonasadení pacienti celkom	16	17	2	2	2

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty











Dopad na rozpočet pri použití NIHO preferovaného počtu pacientov a nákladov z FEM po úpravách uvedených v časti 5.3.2 a s použitím minimálnej potrebnej zľavy na kalendárne roky uvádzajú Tabuľka 38 a Tabuľka 39. Dopad na rozpočet na obdobia uvádzajú Tabuľka 40 a Tabuľka 41. Neistotu vyplývajúcu z nedostatočne podložených údajov o počte pacientov považujeme za vysokú.

Tabuľka 38: Dopad na rozpočet podľa NIHO – scenár A

	2024	2025	2026	2027	2028
Novo nasadení pacienti celkom	33	50	21	6	6
Z predchádzajúceho obdobia	0	22	51	56	50
Spolu na liečbe	33	72	72	62	56
Náklady na EFGA pri požadovanej úhrade (8986,11 €) = hrubý a čistý dopad					
Náklady na EFGA pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ = hrubý a čistý dopad)					







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

Tabuľka 39: Dopad na rozpočet podľa NIHO – scenár B

	2024	2025	2026	2027	2028
Novo nasadení pacienti celkom	11	17	7	2	2
Z predchádzajúceho obdobia	0	7	17	19	17
Spolu na liečbe	11	24	24	21	19
Náklady na EFGA pri požadovanej úhrade (8986,11 €) = hrubý a čistý dopad					
Náklady na EFGA pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ €) = hrubý a čistý dopad					







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

Tabuľka 40: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 12-mesačné obdobia, scenár A

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Novonasadení pacienti celkom	49	51	6
z predchádzajúceho obdobia	0	32	60
Spolu na liečbe	49	83	66
Náklady na EFGA pri požadovanej úhrade (8986,11 €) = hrubý a čistý dopad			
Náklady na EFGA pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ €) = hrubý a čistý dopad			

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

Tabuľka 41: Dopad na rozpočet podľa NIHO na 12-mesačné obdobia, scenár B

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Novonasadení pacienti celkom	16	17	2
z predchádzajúceho obdobia	0	11	20
Spolu na liečbe	16	28	22
Náklady na EFGA pri požadovanej úhrade (8986,11 €) = hrubý a čistý dopad			
Náklady na EFGA pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ €) = hrubý a čistý dopad			

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos efgartigimodu alfa v skóre MG-ADL, MGC a QMG, a odpovedajúci prínos v kvalite života meranej pomocou EQ-5D-5L. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie efgartigimodu alfa. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa vyjadrení odborníka pre pacientov nereagujúcich dostatočne na SoC a IVlg v udržiavacej liečbe neexistuje momentálne žiadna možnosť eskalácie liečby. Považuje za potrebné mať na Slovensku kategorizované alternatívy

liečby pre takýchto pacientov, aby nebolo nutné sa spoliehať na schválenie výnimky zo strany poisťovne. Vníma ako etickú výzvu nemožnosť týchto pacientov liečiť podľa najnovších vedeckých poznatkov.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

Podľa indikačného obmedzenia je efgartigimod alfa hradený len pre dospelých pacientov s pozitívnym testom na AChR-Ab. Pediatrickí pacienti a pacienti bez AChR-Ab teda liečbu hradenú nemajú.

Podanie efgartigimodu alfa prostredníctvom infúzie môže byť problematické pre pacientov s gMG, pretože vyžaduje dochádzanie do nemocnice a títo pacienti majú často problém s mobilitou a potrebujú sprievod. Výhodou efgartigimodu je, že po absolvovaní 4-týždňového liečebného cyklu nasleduje obdobie *off-treatment*, kedy dochádzanie nie je potrebné.

Podľa SPC podávanie efgartigimodu pacientom v stave MGFA V (pacienti na umelej ventilácii) nebolo skúmané.

7.2. Organizačné aspekty

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

Podanie efgartigimodu alfa prebieha v špecializovaných centrách infúznou formou a trvá jednu hodinu. Počas liečebného cyklu sú potrebné 4 návštevy, takže frekvencia dochádzania k lekárovi je vyššia než u perorálnych liekov (u pacientov v najhoršom stave kontrola 1x za mesiac) a vyššia než pri podávaní IVIg v udržiavacej liečbe (1x za mesiac). Organizačná záťaž súvisiaca s podávaním efgartigimodu bude vyššia než pri podávaní štandardnej starostlivosti.

Podávanie efgartigimodu je spojené so zlepšením stavu pacientov, preto sa dá očakávať nižšia frekvencia hospitalizácií a pravdepodobne aj podávania záchranej terapie, čím sa zníži záťaž v tejto oblasti.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia budú vhodní na liečbu séropozitívni pacienti so skóre MG-ADL aspoň 5, napriek užívaniu štandardnej liečby. Ďalšia liečba nebude hradená ak pacient po dvoch cykloch nezaznamená klinickú odpoveď alebo ak v priebehu 12 mesiacov dôjde k dvom hospitalizáciám so záchrannou terapiou.

Indikačné obmedzenie ďalej určuje, v ktorých nemocniciach bude možné efgartigimod podávať. Liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu poisťovne a preskripčnému obmedzeniu (NEU). Podávanie efgartigimodu bude obmedzené na tieto špecializované 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 a
- Univerzitná nemocnica svätého Michala, a.s. Bratislava

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti na Slovensku zatiaľ nemajú s efgartigimodom žiadne skúsenosti. Od liečby MG vo všeobecnosti očakávajú zlepšenie stavu, ktoré im umožní aspoň čiastočný návrat do bežného života (pracovného, spoločenského, rodinného).

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Časť pacientov s gMG, ktorí nedostatočne reagujú na SoC, nemá v súčasnosti prístup k liečbe, akú by potrebovali. Tento stav je spôsobený nedostatkom terapeutických alternatív pri zlyhaní štandardnej liečby. Kategorizovanie efgartigimodu by preto znamenalo zlepšenie prístupu k liečbe pre týchto pacientov.

Liečba efgartigimodom vyžaduje podávanie na špecializovanom pracovisku, uvedenom v IO preto je teoreticky možné, že dostupnosť bude obmedzená u pacientov, ktorí nie sú liečení na týchto pracoviskách. Avšak podľa vyjadrenia odborníka títo pacienti sú už v súčasnosti dispenzarizovaní v neuromuskulárnych centrách na základe závažnosti ich stavu, preto nepredpokladáme významné zníženie rovnosti v prístupe k liečivu.

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

Na základe klinických údajov a vyjadrenia odborníka predpokladáme pozitívny vplyv intervencie na každodenný život.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Intervencia neprináša špecifické výzvy v oblasti komunikácie medzi lekárom a pacientom.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Efgartigimod alfa je určený pre dospelých pacientov. V prípade tehotenstva alebo dojčenia sa má zvážiť, či prínos efgartigimodu prevažuje riziká. Liečba efgartigimodom alfa sa má zvážiť s ohľadom na pomer prínosu a rizika u pacientov s aktívnou infekciou.

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 informovaného 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): Ing. Kristína Královičová
Autori: Mgr. Katarína Colotková
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Ivan Martinka

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Colotkova, K., Kralovicova K., Palencar M., Kozak D.: Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu myasténie gravis. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 47; 2024; 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.eunethta.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.eunethta.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] Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:874680. doi: 10.1155/2012/874680. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23193443; PMCID: PMC3501798.
- [2] Sitárová K; Myasténia gravis; Kapitoly modernej neurológie (atestačná práca), 2007
- [3] Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10(11):2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- [4] Cleveland Clinic; Myasthenia Gravis (MG); použité v 06/2023; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17252-myasthenia-gravis-mg>
- [5] 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://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0837-z#citeas>
- [6] Piřha J; Klinické aspekty při léčbě myasthenia gravis; *Neurol. praxi* 2016; 17(3): 158–158 162; <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2016/03/06.pdf>
- [7] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008 Feb;37(2):141-9. doi: 10.1002/mus.20950. PMID: 18059039.
- [8] 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>
- [9] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
- [10] Špalek P; Imunosupresívna liečba myasténie gravis – update 2022; *Neurológia* 2023; 18 (1): 14-20; <http://snmo.sk/publikacie/subory/P.%20%C5%A0palek%20Imunosupres%C3%ADvna%20lie%C4%8Dba%20myast%C3%A9nie%20gravis%20-%20update%202022.pdf>
- [11] UpToDate; Bird SJ, Shefner JM, Goddeau RP; Overview of the treatment of myasthenia gravis; použité v 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
- [12] 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
- [13] 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>
- [14] EMA; Vyvgart; použité v 08/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyvgart>
- [15] MZ SR; Konanie o žiadosti o zaradenie lieku Vyvgart do ZKL; použité v 08/2023; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29028>
- [16] NICE; Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis [ID4003]; použité v 08/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986>
- [17] SÚKL; Správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění: Vyvgart; použité v 08/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=701008695
- [18] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Vyvgart a jeho přílohy; ID konania 29029
- [19] ŠÚKL; SPC Mestinon; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00755270.pdf>
- [20] ŠÚKL; SPC Prednison 20; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00779206.pdf>
- [21] ŠÚKL; SPC Imuran 25 mg; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00687821.pdf>
- [22] ŠÚKL; SPC Sandimmun Neoral; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00768787.pdf>

- [23] ŠŮKL; SPC Endoxan; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00768787.pdf>
- [24] EMA; SPC Privigen; použité v 08/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_sk.pdf
- [25] 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>
- [26] Eienbröker 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/>
- [27] Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2022 Mar 14;11(6):1597. doi: 10.3390/jcm11061597. PMID: 35329925; PMCID: PMC8950430.
- [28] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: Lancet Neurol. 2021 Aug;20(8):e5. PMID: 34146511.
- [29] Clinicaltrials.gov; štúdia ADAPT; použité v 08/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03669588>
- [30] Clinicaltrials.gov; štúdia ADAPT+; použité v 08/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03770403>
- [31] Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinis D, Chiroli S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). J Neurol. 2023 Apr;270(4):2096-2105. doi: 10.1007/s00415-022-11517-w. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36598575; PMCID: PMC10025199.
- [32] G-BA (Federal Joint Committee); Justification of the draft resolution on benefit assessment of medicinal products with efgartigimod alfa; použité v 09/2023; https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG_EN.pdf
- [33] Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur J Neurol. 2023;30:3854-3867. doi:10.1111/ene.15872
- [34] ICER; Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value; Final Report; dostupné v 01/2024; https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_Myasthenia-Gravis_Final-Report_Unmasked_Data.pdf
- [35] NICE; Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis; committee papers, použité v 09/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10986/documents/committee-papers>
- [36] NICE; Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis; draft guidance 2; použité v 12/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10986/documents/draft-guidance-3>
- [37] Soleimani A, Moayyeri A, Akhondzadeh S, Sadatsafavi M, Tavakoli Shalmani H, Soltanzadeh A. Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. BMC Neurol. 2004;4:12.
- [38] Liu F, Wang Q, Chen X. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival. BMC Neurol. 2019;19(1):172.
- [39] Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. Neurology. 21. leden 2020;94(3):e299-313.
- [40] Liu C, Wang Q, Qiu Z, Lin J, Chen B, Li Y, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. 2017; <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2017;volume=65;issue=3;spage=518;epage=524;aulast=Liu>
- [41] Spillane J, Hirsch NP, Kullmann DM, Taylor C, Howard RS. Myasthenia gravis--treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis. Eur J Neurol. 2014;21(1):171-3.
- [42] Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol. prosinec 2010;68(6):797-805.

- [43] Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–54.
- [44] Movahedi M, Costello R, Lunt M, Pye SR, Sergeant JC, Dixon WG. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. říjen 2016;31(10):1045–55.
- [45] Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*. 22. duben 2019;104(9):3757–67.
- [46] Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*. červen 2017;46(6):819–27.
- [47] Frangiamore R, Antozzi C, Rinaldi E, et al. Anti-FcRn treatment for generalized myasthenia gravis: A real world experience with efgartigimod. Presented at the XXII Congresso Nazionale Associazione Italiana di Miologia, Matera, Italy, October 19-22, 2022.
- [48] SÚKL, Vyvgart konanie , spisová značka 127032/2023; Odpověď na výzvu na účinnost č. 2; dostupné z https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/701008695/_idpis/738214025/_file/7382137032/2023985/f/VEREJNA_Vyvgart%20-%20Odpoved%20na%20vyzvu%20-%202023_10_03.pdf
- [49] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [50] Van Wilder L, Rammant E, Clays E, Devleeschauwer B, Pauwels N, De Smedt D. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. prosinec 2019;28(12):3153–61.
- [51] Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven R van. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus*. červenec 2013;22(8):793–801.
- [52] Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. duben 2017;26(4):1037–58.
- [53] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*. 9. září 2013;13:346.
- [54] Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1818-1829. doi: 10.1007/s12325-023-02437-w. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36867327; PMCID: PMC10070298.
- [55] NICE; Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis [ID4003], Draft guidance, použité v 09/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10986/documents/draft-guidance>
- [56] SÚKL; Správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění: Vyvgart; Odpověď na výzvu; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/701008695/_idpis/738214025/_file/738213985/f/VEREJNA_Vyvgart%20-%20Odpoved%20na%20vyzvu%20-%202023_10_03.pdf
- [57] Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977–2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3–4):153–9.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstup odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo efgartigimod alfa na liečbu 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 dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Ivan Martinka, PhD
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava, Neurologická klinika SZU a UNB Ružinov, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
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 (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Za relevantné klinické ukazovatele považujem stabilizáciu stavu pacienta (bez výskytu exacerbácií -t.j. zhoršovania

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>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).</p> <p>2. 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</p> <p>3. 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 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 opakovanú indikáciu intravenózneho imunoglobulínu alebo veľkoobjemových plazmaferéz. Tiež sem patrí skupina pacientov, u ktorých závažné nežiaduce účinky 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 sa obvykle ťažkosti redukujú, ale hrozia závažné nežiaduce účinky z dlhodobej kortikoterapie (obezita, diabetes, hypertenzia, osteoporóza s patologickými fraktúrami).</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 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, antagonisti 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 myasténie 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 na liečbe ravulizumabom už v súčasnosti</p> <p>2. U pacientov s generalizovanou séropozitívnou myasténiou gravis neexistuje žiadna podskupina, ktorá by na liečbu nereagovala. Rovnako je efektívny aj u pacientov s anti-MuSK pozitívnou myasténiou a dvojito séronegatívnou myasténiou.</p>

<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nad rámec SPC by mohol byť efgartigimod používaný u pacientov s generalizovanou anti-MuSK pozitívnou MG a dvojito séronegatívnou MG.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniah nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efgartigimod je indikovaný zatiaľ len na liečbu AChR séropozitívnej myasténie 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). 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, problémov so žilovým prístupom atď). 3. Na Slovensku nemáme vypracované národné štandardné postupy. Na Slovensku však vzniklo centrum pre liečbu myasténie 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 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. 4. Hodnotené liečivo je spolu s ďalšími registrovanými preparátmi (ravulizumab, efgartigimod a v dohľadnej dobe aj rozanolixizumab) poslednou líniou liečby zatiaľ

<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Bežnú imunosupresívnu liečbu môže administrovať aj ambulantly neuroológ 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>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 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, 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.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>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>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hodnotené liečivo predpisujú neuroológovia v špecializovaných centrách a ambulanciách. Kritériá sú uvedené v SPC príslušného lieku. Do štúdie ADAPT boli zahrnutí pacienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinická klasifikačná trieda II, III alebo i.v. podľa Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA); • Pacienti buď s pozitívnymi, alebo negatívnymi sérologickými testami na protilátky proti AChR; • Celkové skóre MG činnosti každodenného života (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 5; • Na stabilných dávkach liečby MG pred skríningom, ktoré zahŕňali inhibítory acetylcholinesterázy (AChE), steroidy alebo nesteroidnú imunosupresívnu liečbu (NSIST), v kombinácii alebo samostatne [NSIST zahŕňali, ale neobmedzovali sa len na azatioprín, metotrexát, cyklosporín, takrolimus, mykofenolát mofetil a cyklofosfamid]; • Hladiny IgG najmenej 6 g/l <p>Regulačné orgány vrátane EMA však efgartigimod na liečbu séronegatívnej MG zatiaľ neschválili. Tiež by cieľovou skupinou mali byť pacienti, u ktorých kontraindikácie (morbídna obezita, aktívna vredová choroba, nekompensovaný diabetes, ťažká osteoporóza, tromboembolické choroby v anamnéze, antikoagulačná liečba, ťažká hepatopatia, poruchy krvotvorby, psychické poruchy) a nežiaduce účinky liečby (rozvoj DM,</p>

	osteoporotické fraktúry, trombóza hlbokého venózneho systému DKK, perforácia čreva, psychotické stavy a ťažké depresívne poruchy, hepatopatia, útlm kostnej drene) neumožňujú použiť konvenčnú imunosupresiu v plnej dávke a trvaní, pričom pri tejto redukovanej liečbe sa nedosiahne uspokojivá kompenzácia ochorenia.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • <input checked="" type="checkbox"/> 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. MG nedostatočne reagujúca na liečbu spôsobuje výrazné zaťaženie zdravotného systému (časté hospitalizácie, opakované podávanie imunoglobulínov a/alebo plazmaferéz, rituximabu, liečba nežiaducich účinkov z dôvodu dlhodobého užívania imunosupresív). Keďže znížená odpoveď na liečbu sa častejšie vyskytuje u pacientov v mladšom veku, dochádza často z dôvodu narušenia životných aktivít pacienta aj k nadmernému zaťaženiu sociálneho systému (časté PN, čiastočná alebo plná invalidita). • <input checked="" type="checkbox"/> Efgartigimod má jednoznačné miesto v liečbe generalizovanej myasténie gravis spolu s inhibítormi komplementu a v dohľadnej dobe aj ďalšími antagonistami neonatálnych Fc receptorov ako ďalšia línia liečby pri zlyhaní konvenčnej imunoterapie • <input checked="" type="checkbox"/> 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. • <input checked="" type="checkbox"/> 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 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

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 efgartigimod alfa v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie žiadosti podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z.z., 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 27.7.2023	Dátum odpovede: 2.8.2023	
Doplniť model dopadu na rozpočet.	DR poskytol požadovaný model	Odpoveď akceptujeme

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 6.10.2023	Dátum odpovede: 6.11.2023	
Upraviť tunelové stavy vo farmakoekonomickom modeli tak, aby pacienti v stavoch MG-ADL 5-7, 8-9 a ≥ 10 po absolvovaní liečebného cyklu efgartigimodom ostávali bez liečby 1 cyklus namiesto 2.	DR požadovanú úpravu nevykonal. Ako dôvod uviedol, že nastavenie vychádza z priemerného trvania jedného liečebného cyklu v štúdii ADAPT 13,7 týždňa. Trvanie odpovede bolo u AChR-Ab+ respondérov v dĺžke najmenej 6 týždňov u 89%, najmenej 8 týždňov u 57% a najmenej 12 týždňov u 22%.	Odpoveď neakceptujeme. Úpravu modelu sme po výzve zapracovali sami. Bližšiu diskusiu k úprave tunelových stavov uvádzame v časti 5.2.4.
Upraviť prechodové pravdepodobnosti pre rameno SoC (z angl. standard of care – štandardná starostlivosť) tak, aby sa pacienti po určitom čase vrátili do rovnakého rozloženia v stavoch, ako na začiatku modelu (tzv. baseline).	DR požadovanú úpravu zapracoval.	Odpoveď akceptujeme.
Dodať dva alternatívne scenáre, v ktorých v ramene efgartigimodu po trvalom ukončení liečby do 6 mesiacov po ukončení liečby zotrúva v stave MG-ADL <5 iba 1% alebo 15% z pacientov a zvýšili pacienti sa vrátia do stavu podľa baseline.	DR požadované alternatívne scenáre zapracoval.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť alternatívny scenár, v ktorom prechodové pravdepodobnosti v ramene efgartigimodu pre stav MG-ADL<5 u pacientov, ktorí trvalo neukončili liečbu, budú odvodené z dát pacientov v ramene efgartigimodu v štúdii ADAPT.	DR požadovaný alternatívny scenár zapracoval.	Odpoveď akceptujeme.
Dodať očistené Kaplan-Meierove (KM) dáta a krivku ToT extrapolovanú z týchto dát, ktoré budú v súlade s postupom modelovania non-respondérov a vo väčšom súlade s indikačným obmedzením z pohľadu modelovania počtu ukončení liečby po záchranej terapii (očistené o non-respondérov a pacientov so záchrannou terapiou)	DR dodal nové KM dáta očistené o non-respondérov a prislúchajúce extrapolované krivky.	Odpoveď akceptujeme. Zapracovanie nových KM dát a extrapolácií malo nedostatky, ktoré DR odstránil po žiadosti o súčinnosť č. 2 (vid' nižšie).

Vysvetliť nesúlad medzi prechodovými maticami v hárku Clinical data v bunkách B61:G64 a B80:AA84.	DR vysvetlil nesúlad.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť scenár obsahujúci porovnanie efgartigimodu s IVIg (intravenózne imunoglobulín) ako add-on terapie k SoC. Je potrebné doplniť klinické porovnanie a zapracovať tento komparátora aj do farmako-ekonomického modelu.	DR nedoplnil požadovaný scenár a poskytol vyjadrenie klinického odborníka, podľa ktorého nie sú dostupné hodnoverné dôkazy o účinnosti IVIg v udržiavacej liečbe a nie je možné vykonať porovnanie IVIg v udržiavacej liečbe a hodnotenej intervencie.	Odpoveď neakceptujeme. Vzhľadom k potvrdenému používaniu IVIg v udržiavacej liečbe v klinickej praxi ho považujeme za relevantný komparátor. Dôkazy o prínose IVIg v udržiavacej liečbe sú málo robustné. V súlade s postupom v hodnotení lieku Soliris porovnanie EFGA s IVIg nepovažujeme za nevyhnutné pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Naďalej však pokladáme absenciu porovnania za zdroj neistoty. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 3.9.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 23.8.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 12.9.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť nesúlad medzi navrhovaným IO a kritériami uvedenými vo výpočte vhodných pacientov v analýze dopadu na rozpočet a o vyjadrenie, či by ste zvážili pre odstránenie tohto nesúladu zúženie indikácie alebo naopak úpravu počtu pacientov v analýze dopadu na rozpočet.	DR poskytol stanovisko, v ktorom objasnil, akú cieľovú skupinu pacientov predpokladá pre hodnotenú intervenciu a prečo je IO formulované daným spôsobom. Deklaroval ochotu spolupracovať pri úprave IO tak, aby lepšie vystihovala cieľovú populáciu.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 16.11.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 21.11.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť a opraviť nedostatky v hárku ToT v modeli dodanom po výzve na súčinnosť.	DR poskytoval opravený model spolu s objasnením.	Odpoveď akceptujeme.