

Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

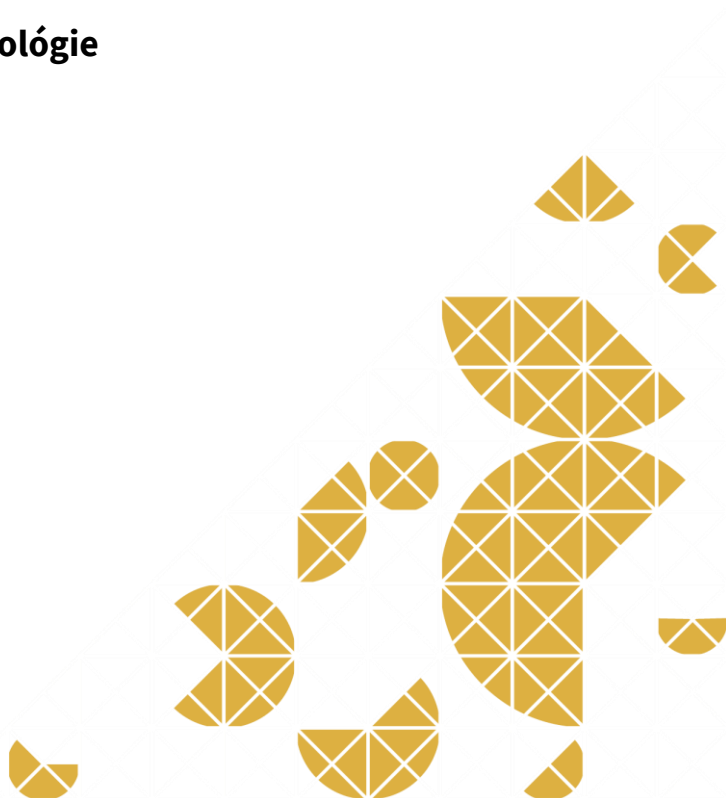
Číslo žiadosti:
28950

ATC skupina:
L04AG08 (L04AA36)

ŠÚKL kód:
6794C

Publikované dňa:
04.10.2024

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL86

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	18
3.5. Registrácia technológie (A0020)	18
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	19
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	23
4.4. Výsledky bezpečnosti	24
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	26
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	26
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	33
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	34
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	34
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	37
7.1. Etická analýza	37
7.2. Organizačné aspekty	38
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	38
7.4. Právne aspekty	39
8. Zdroje	41
9. Apendix	43
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	43
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	43

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2 Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti - EDSS	17
Tabuľka 3 Percentuálne zastúpenie liečiv používaných v predmetnej indikácii v klinickej praxi na Slovensku	20
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 5 Výsledky komparatívnej účinnosti v ukazovateli ARR	22
Tabuľka 6 Výsledky komparatívnej účinnosti v ukazovateli CDP 3	22
Tabuľka 7 Výsledky štúdií OPERA I, II a ich združenej analýzy v ukazovateli kvality života pacientov	23

Tabuľka 8: výsledky základného scenára predloženého DR (CUA, EDSS do 4).....	30
Tabuľka 9: výsledky základného scenára predloženého DR (CUA, EDSS 5; CMA).....	31
Tabuľka 10: výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (CUA, EDSS do 4)	32
Tabuľka 11: výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (CUA, EDSS 5; CMA).....	33
Tabuľka 12: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	33
Tabuľka 13 Odvodenie populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus podľa NIHO.....	35
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	36
Tabuľka 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	36

Obrázky

Obrázok 1 Výskyt nežiaducich udalostí v štúdiách OPERA I a II	24
---	----

Použité skratky

ADCC	Cytotoxicita závislá od protilátok, z angl. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADCP	Fagocytóza závislá od protilátok, z angl. Antibody-dependent cellular phagocytosis
AE	Nežiaduca udalosť, z angl. Adverse event
ARR	Anualizovaná miera relapsov, z angl. Annualized relapse rate
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best supportive care
BIA	Analýza dopadu na rozpočet, z angl. Budget impact analysis
BIM	Model dopadu na rozpočet, z angl. Budget impact model
CDC	Cytotoxicita závislá od komplementu, z angl. Complement-dependent cytotoxicity
CDP	Potvrdená progresia zneschopenia, z angl. Confirmed disability progression
CI	Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence interval
CIT	Klinicky izolovaný syndróm, z angl. Clinically isolated syndrome
CMA	Analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost minimisation analysis
CNS	Centrálna nervová sústava
CrI	Interval dôveryhodnosti, z angl. Credible interval
CUA	Analýza užitočnosti nákladov, z angl. Cost utility analysis
DMD	Liek modifikujúci ochorenie, z angl. Disease modification drug
DMF	Dimetylfumarát
DMT	Terapia modifikujúca ochorenie, z angl. Disease modification therapy
DR	Držiteľ registrácie
EDSS	Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti, z angl. expanded disability status scale
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FS	Funkčný systém
GLA	Glatiramér acetát
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím, z angl. Health-Related Quality of Life
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
IFN	Interferón β -1a
IgG	Imunoglobulín G
IM	Intramuskulárne (do svalu)
IO	Indikačné obmedzenie
IRR	Reakcia súvisiaca s infúziou, z angl. Infusion related reaction
MCS	Výsledok z duševných aspektov, z angl. mental component summary
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, z angl. Managed Entry Agreement
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MRI	Zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie, z angl. Magnetic resonance imaging
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEDA	Žiadny dôkaz aktivity ochorenia, z angl. no evidence of disease activity

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová meta-analýza (z angl. Network meta-analysis)
OFA	Ofatumumab
OKR	Okrelizumab
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PCS	Výsledok z fyzických aspektov, z angl. physical component summary
PML	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
PPSM	Primárne progresívna skleróza multiplex
PRSM	Progresívna relabujúca skleróza multiplex
PSM	Progresívna skleróza multiplex
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. Randomised controlled trial
RRSM	Relabujúca-remitujúca skleróza multiplex
RSM	Relabujúca skleróza multiplex
SC	Subkutánne (podkožne)
SM	Skleróza multiplex, roztrúsená skleróza
SPSM	Sekundárne progresívna skleróza multiplex
TER	Teriflunomid
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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Ocrevus o indikáciu liečby pacientov s relabujúcou sklerózou multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS (rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti), **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 143 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

NIHO vzhľadom na zmenovú žiadosť hodnotilo len liečbu liekom Ocrevus v prvej línii, reportovaná nákladovo efektívna úhrada sa vzťahuje len na liečbu v prvej línii.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Skleróza multiplex (SM) je zápalové neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je v našej zemepisnej šírke najčastejšou príčinou invalidity pacientov mladších vekových skupín. Ochorenie postihuje prevažne mladých jedincov, pričom ženské pohlavie vykazuje takmer dva až trikrát častejší výskyt ako mužské. Medzi pravdepodobné rizikové faktory rozvoja SM patrí fajčenie, nedostatok vitamínu D, rodinná anamnéza SM a migrény.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OKR** = okrelizumab
- Komparátorom pre populáciu pacientov s EDSS ≤ 4,0 je:
 - **IFN** = interferón β – 1a (subkutánne podanie (SC) a intramuskulárne podanie (IM))
 - **TER** = teriflunomid
 - **GLA** = glatirameracetát
 - **DMF** = dimetylfumarát
 - **OFA** = ofatumumab
- Komparátorom pre populáciu pacientov s 4,0 < EDSS ≤ 5,0 je:
 - **BSC** = najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **OKR preukázal prínos v liečbe pacientov so SM v porovnaní s IFN (SC) na základe výsledkov klinických štúdií OPERA I a OPERA II. DR neposkytol dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie OKR voči ostatným relevantným komparátorom.**

Na základe výsledkov dohľadanej sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network-meta analysis, ďalej označená NMA2), OKR preukázal prínos voči komparátorom IFN (IM), TER, GLA a DMF. Liečba OKR nepreukázala prínos v ukazovateľoch účinnosti voči OFA v NMA2. Pre účely tohto hodnotenia považujeme účinnosť OKR a OFA na základe dosiahnutých výsledkov za podobnú vzhľadom na široký interval kredibility (CrI, z angl. credible interval) a nejednoznačný smer numerických výsledkov v závislosti od voľby ukazovateľa.

- OKR na základe spojenej pre-špecifikovanej analýzy výsledkov štúdií OPERA I a II preukázal 47 % zníženie **anualizovanej miery relapsov (ARR)** v porovnaní s IFN (SC), pričom zlepšenie dosiahlo hladinu štatistickej významnosti s RR (z angl. relative rate): 0,535; 95 % CI: 0,435 – 0,659; p < 0,001. Na základe výsledkov NMA2 liečba OKR vedie k štatisticky významnému zníženiu ARR voči liečbe IFN (IM) (RR: 0,45; 95% CrI: 0,33 – 0,60), TER (RR: 0,51; 95% CrI: 0,36 – 0,70), GLA (RR: 0,53; 95 % CrI: 0,34 – 0,79) a DMF (RR: 0,68; 95 % CrI: 0,47 – 0,96). Výsledky NMA2 preukázali, že komparátor OFA je číselne lepší v ukazovateli ARR voči OKR, pričom rozdiel nedosiahol hladinu štatistickej významnosti (RR: 0,87 v prospech OFA; 95% CrI: 0,59 – 1,34).
- OKR v pre-špecifikovanej analýze výsledkov štúdií OPERA I a II preukázal 40 % zníženie **potvrdenej progresie zneschopenia** v 12. týždni (**CDP-3**) voči IFN (SC), pričom zlepšenie dosiahlo hladinu štatistickej významnosti s HR: 0,60; 95 % CI: 0,45 – 0,81; p < 0,001. Na základe výsledkov NMA 2 sa

štatisticky signifikantné zlepšenie pozorovalo aj voči komparátorom IFN (IM) (HR: 0,49; 95 % CrI: 0,31 – 0,77), TER (HR: 0,56; 95 % CrI: 0,33 – 0,97) a GLA (HR: 0,51; 95 % CrI: 0,31 – 0,86). Voči komparátorom DMF (HR: 0,59; 95 % CrI: 0,35 – 1,00) a OFA (HR: 0,86; 95 % CrI: 0,47 – 1,60) numerické zlepšenie nedosiahlo hladinu štatistickej významnosti.

- V ramene s OKR sa pozorovalo číselne výraznejšie zlepšenie **kvality života** pacientov na liečbe voči východiskovej hodnote voči komparátoru IFN (SC). Rozdiel medzi intervenciami nedosiahol hladinu klinickej významnosti a vzhľadom na zlyhanie štatistického testovania sa nepotvrdil štatisticky signifikantný rozdiel medzi intervenciami. DR neposkytol porovnanie kvality života pacientov na liečbe OKR voči pacientom na liečbe ostatnými relevantnými komparátormi.
- **Výskyt vedľajších udalostí** bol porovnateľný medzi ramenami štúdie okrem reakcií súvisiacich s podaním infúzie. DR neposkytol porovnanie komparatívnej bezpečnosti OKR voči ostatným komparátorom. Pri liečbe intervenciou OKR bolo hlásených viacej reakcií súvisiacich s podaním infúzie v porovnaní s komparátorom IFN (SC) (OPERA I 30,9 % vs. 7,3 %; OPERA II 37,6 % vs. 12,0 %).
- **Účinnosť OKR považujeme pre účely tohto hodnotenia za podobnú účinnosti OFA.** Dostupné výsledky z NMA2 nepreukázali štatisticky signifikantné rozdiely medzi intervenciami.
- Randomizované klinické štúdie OPERA I a II považujeme za vhodné pre analýzu prínosu liečby OKR voči IFN. **Validitu štúdií** znižuje potenciálne porušenie zaslepenia spôsobené výskytom nežiaducich udalostí súvisiacich s podaním a taktiež, že do štúdií boli zahrnutí aj pacienti predliečení niektorým z liekov modifikujúcich ochorenie. **Validitu NMA** znižuje kvalita zahrnutých štúdií a neprítomnosť spoločného centrálného komparátora, čo vytvorilo veľké vzdialenosti medzi intervenciami v porovnávacjej sieti a mohlo viesť ku skresleniu odhadu účinku liečby.
- **DR nepredložil klinický dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti OKR voči relevantným komparátorom (TER, GLA, DMF, OFA).** DR reportuje výsledky NMA1, ktorá porovnávala jednotlivé komparátory a hodnotenú intervenciu voči placebo. Akceptovali sme NMA2, novšiu NMA vypracovanú rovnakým kolektívom autorov ako NMA1, ktorá poskytuje výsledky o komparatívnej účinnosti v ukazovateľoch ARR a CDP-3.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **OKR pri požadovanej výške úhrady ■-tisíc € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol OKR ICUR voči komparátoru TER vo výške ■-tisíc €/QALY, voči IFN (SC) vo výške ■-tisíc €/QALY, voči IFN (IM) vo výške ■-tisíc €/QALY, voči GLA vo výške ■-tisíc €/QALY, voči DMF vo výške ■-tisíc €/QALY a voči BSC u populácie pacientov s EDSS 4,0 < EDSS ≤ 5,0 vo výške ■-tisíc €/QALY pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc €/QALY. Inkrementálne náklady OKR voči komparátoru OFA boli o ■-tisíc € nižšie. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia** dosahuje OKR ICUR voči komparátoru:
 - TER vo výške ■-tisíc €/QALY,
 - IFN (SC) vo výške ■-tisíc €/QALY,
 - IFN (IM) vo výške ■-tisíc €/QALY,
 - GLA vo výške ■-tisíc €/QALY,
 - DMF vo výške ■-tisíc €/QALY
 - BSC u populácie pacientov s EDSS 4,0 < EDSS ≤ 5,0 vo výške ■-tisíc €/QALY pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc €/QALY.
 - Inkrementálne náklady OKR voči komparátoru OFA sú na úrovni ■-tisíc €.

Aby bol liek Ocrevus nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu ■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■ €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nemožnosť overenia pravdepodobností prerušenia liečby použitých v modeli nákladovej efektívnosti.
- **Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR.** Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:
 Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):
 - Aktualizácia nákladov na lieky podľa úhrad uvedených v aktuálnom ZKL 9/2024.
 - Nemodelovanie následnej liečby.
 - Implementácia poklesu kvality života pacientov z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
 - Aplikácia výsledkov z NMA2 do modelu.
 - Implementácia disutilít a nákladov na nežiaduce udalosti.
 - Nastavenie rovnakých hodnôt HR/RR pre OCR a OFA z dôvodu podobného klinického účinku.
 - Aktualizácia úmrtnostných tabuliek.
 - Odstránenie nákladov na MRI pri sledovaní pacientov z dôvodu dvojitého započítavania.
 - Odstránenie ponesimodu spomedzi komparátorov.
 - Vylúčenie pacientov s EDSS väčším ako 4 a oddelenie modelov v závislosti od EDSS pacientov.
 Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):
 - Aplikovanie neverejnej úhrady za liek Kesimpta podľa MEA.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Ocrevus v 1. línii pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Ocrevus vo výške ■■■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus.

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 zaoštvaniu 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	30.06.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.07.2023
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Vydanie NIHO hodnotenia	04.10.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	65 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	434 dní

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skleróza multiplex • MKCH-10²: G35 • MeSH³: Multiple Sclerosis <p>Populácia podľa EMA⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM), ktorí majú aktívne ochorenie definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diagnózou relapsujúcich foriem SM podľa aktuálnych McDonaldových kritérií s aktivitou ochorenia definovanou klinickými alebo zobrazovacími metódami, ktorých neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií: <ul style="list-style-type: none"> • progresia atrofie mozgu potvrdená volumetriou o viac ako 0,7 % v priebehu jedného roka, • zvýšenie plazmatickej hladiny neurofilamentov o viac ako 20 % v porovnaní s predchádzajúcim meraním, • v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe, • zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka, • pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby, • EDSS 6 a viac. • 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, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej
-----------------------------------	---

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

⁴ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<p>nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>okrelizumab MeSH: ocrelizumab</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Teriflunomid, interferón β - 1a, dimetylfumarát, glatirameracetát, ofatumumab, BSC (populácia EDSS 4<). MeSH: teriflunomide, Interferon beta-1a, dimethylfumarate, glatiramer acetate, ofatumumab, ponesimod</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> ARR (z angl. annualized relapse rate; anualizovaná miera relapsov) CDP-3 (z angl. Confirmed disability progression; 12-týždňová potvrdená miera progresie zneschopenia) CDP-12 (z angl. Confirmed disability progression; 96-týždňová potvrdená miera progresie zneschopenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 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: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

⁵ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované a odporúčania ECTRIMUS⁶ a EAN⁷.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁸, CDA⁹).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 20.8.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 4.9.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).

⁶ [ECTRIMUS](#) z angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis

⁷ [EAN](#) z angl. European Academy of Neurology

⁸ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁹ [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency

- 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.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov.

Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie 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?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

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

Ochorenie

Skleróza multiplex (SM, roztrúsená skleróza, diagnóza G35 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízie, MKCH-10) je chronické zápalové autoimunitné ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), ktoré vedie k demyelinizácii¹⁰ nervových vlákien a k ich priamej strate. SM je v našej zemepisnej šírke najčastejšou príčinou invalidity pacientov mladších vekových skupín [1, 2].

SM sa podľa klasifikácie Lublin a kol., 2014 [3, 4] delí na štyri základné formy:

- **Relabujúca-remitujúca SM (RRSM)** – charakteristické je striedanie relapsov¹¹ (vzplanutie ochorenia) a remisí (obdobie s minimálnymi príznakmi ochorenia). Ide o najčastejšiu formu SM, ktorá sa vyskytuje u 85 % pacientov.
- **Sekundárne progresívna SM (SPSM)** – charakteristické je progresívne zhoršovanie neurologického stavu počas najmenej šesť mesiacov s, alebo bez ojedinelých atakov. Väčšina pacientov s RRSM (50 – 80 %) prechádza po 15 – 20 rokoch do SPSM.
- **Primárne progresívna SM (PPSM)** – charakteristický je trvale narastajúci neurologický deficit od začiatku ochorenia bez relapsov ochorenia. Približne 10 až 15 % pacientov má PPSM.
- **Progresívna-relabujúca SM (PRSM)** – je opísaná ako progresívna forma s nasledujúcimi relapsami ochorenia.

Jednotlivé fenotypy SM možno kategorizovať do dvoch skupín – relabujúce a progresívne formy. Do skupiny relabujúcich foriem SM (**RSM**) sa zaraďuje klinicky izolovaný syndróm¹² (CIT, z angl. Clinically isolated syndrome), RRSM a SPSM v aktívnej forme. Do progresívnej formy SM (**PSM**) sa zaraďuje PPSM a SPSM s inaktívnym, no zhoršujúcim sa charakterom. Najnovšie patofyziologické poznatky o ochorení však indikujú, že neexistujú genetické či imunologické rozdiely medzi relabujúcimi a progresívnymi formami ochoreniami a že známe klinické, patologické a rádiologické rozdiely sú skôr kvantitatívne ako kvalitatívne, čo podporuje názor, že jednotlivé formy predstavujú kontinuum tej istej choroby a nie rozdielne biologické entity [4].

¹⁰ Strata proteínu myelínu z obalov výbežkov nervových buniek.

¹¹ Relapsy sú pri SM definované ako novopritomné neurologické symptómy pretrvávajúce viac ako 24 hodín.

¹² CIT je izolovaný náhly vznik ložiskových neurologických príznakov, ktorý môže súvisieť s rozvojom SM.

U pacientov so SM sa na kvantifikáciu postihnutia CNS používa tzv. rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti EDSS (za angl. expanded disability status scale). Za pomoci EDSS škály neurológ vyhodnotí a kvantifikuje poškodenie v jednotlivých funkčných systémoch CNS (pyramídový, mozočkový, kmeňový, sensorický, sfinkterový, zrakový, mentálny a následne popíše ďalšie príznaky). Hodnoty zaznamenané pre každý funkčný systém CNS sa porovnávajú so štandardmi pre pohyblivosť pacienta. Kombinácia nálezov vo funkčných systémoch a schopnosť chôdze určujú celkové EDSS skóre – mieru funkčného zneschopenia [4].

Etiológia SM nie je objasnená. Predpokladá sa, že príčina rozvoja SM spočíva v dysfunkcii imunitného systému, ktorá je vyvolaná imunologickou dysreguláciou spúšťanou genetickými a environmentálnymi faktormi. Medzi pravdepodobné rizikové faktory rozvoja SM patrí fajčenie, nedostatok vitamínu D, rodinná anamnéza SM a migrény. Ochorenie postihuje prevažne mladých jedincov, pričom ženské pohlavie vykazuje takmer dva až trikrát častejší výskyt ako mužské. Dáta zo štúdií ukazujú, že na prevalenciu SM má vplyv aj migrácia osôb. Ak sa osoba vystažovala z krajiny do 15. roku veku, tak jej riziko rozvoja SM zodpovedá krajine z ktorej sa vystažovala. Ak došlo k vystažovaniu po 15. roku veku, riziko vzniku SM odráža krajinu, do ktorej sa osoba vystažovala [2, 5].

Závažnosť a symptómy

Klinické príznaky SM sú závislé od miesta vzniku lézie, na ktorom došlo k demyelinizácii nervových dráh. Najčastejším prvým príznakom je zápal očného nervu (optická neuritída), ktorý môže byť sprevádzaný bolesťou za očnou guľou, prípadne bolesťou pri pohybe očí do strán. Medzi ďalšie príznaky patrí pocit hmlistého videnia, výpadky v zornom poli alebo aj strata zraku. Pri postihnutí iných hlavových nervov sa SM môže prejavovať bolesťou tváre, prípadne dvojitým videním. Postihnutie neocerebela sa prejavuje poruchou koordinácie pohybov, tiež sa môže objaviť tras (tremor), čo komplikuje vykonávanie jemnejších pohybov. Poškodenie vývojovo starších častí mozoka vedie k pocitu neistoty v priestore a k problémom pri udržaní rovnováhy. K ďalším symptómom SM patria senzitivné poruchy (mravčenie, zvýšená/znížená vnímavosť na podnety). Epileptický záchvat tiež patrí k príznakom SM. Pre pacienta sú veľmi nepríjemné poruchy močenia a asi 60 % mužov trpí na erektilnú dysfunkciu. Pre pacientov so SM je veľmi zatažujúca patologická únava [2].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Na potvrdenie diagnózy SM sa využívajú McDonaldove kritériá z roku 2017 [6] založené na klinických, zobrazovacích a laboratórnych dôkazoch. Základom stanovenia diagnózy SM je posúdenie klinického obrazu. Neoddeliteľnou súčasťou diferenciálnej diagnostiky SM je zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie (MRI, z angl. magnetic resonance imaging). Cieľom vyšetrenia pomocou MRI je dokázať disemináciu ochorenia v priestore (viacpočetné lézie) a v čase (dynamika ochorenia opakovaním MRI vyšetrenia). Diagnostika je doplnená vyšetrením mozgovomiechového likvoru, v ktorom sa okrem základného biochemického a cytologického vyšetrenia sleduje prítomnosť intratekálnej syntézy imunoglobulínov (IgG). Toto vyšetrenie je síce nešpecifické, ale u pacientov so SM dosahuje pozitívitu vo viac ako 90 %. V Slovenskej republike je vyšetrenie mozgovomiechového likvoru nevyhnutnou podmienkou na schválenie liečby SM zdravotnými poisťovňami [2].

Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti - EDSS

Pri hodnotení klinického stavu pacientov so SM sa využíva 20 stupňový hodnotiaci systém EDSS (tzv. Kurtzkeho škála). Neurológ najskôr zhodnotí úroveň postihnutia pacienta v ôsmich funkčných systémoch (FS) CNS a skóre v každom z nich je porovnávané so štandardmi pre pohyblivosť pacienta, napr. schopnosť chôdze pacienta na určitú vzdialenosť. Kombinácia nálezov vo funkčných systémoch a schopnosť chôdze určujú celkové EDSS skóre – mieru funkčného zneschopenia, invalidity. Škála EDSS je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 2) [7].

Tabuľka 2 Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti - EDSS

EDSS skóre	Popis
0	Normálny neurologický nález (vo všetkých FS stupeň 0, cerebrálny stupeň 1 prijateľný)
1,0	Žiadna invalidita, minimálne príznaky v jednom z FS
1,5	Žiadna invalidita, minimálne príznaky v 2 FS
2	Minimálna invalidita v 1 zo 7 FS
2,5	Minimálna invalidita v 2 FS
3	Stredná invalidita v 1 FS alebo ľahká invalidita v 3-4 FS, ale plne pohyblivý
3,5	Plne pohyblivý, ale so strednou invaliditou v 1 FS a s ľahšou invaliditou v 1 alebo 2 FS alebo stredná invalidita v 2 FS alebo ľahká invalidita v 5 FS
4	Plne pohyblivý bez pomoci denne 12 hodín a viac, napriek relatívne ťažkej invalidite. Schopný chôdze bez pomoci 500 m
4,5	Plne pohyblivý bez pomoci väčšiu časť dňa a viac, schopný práce celý deň, môže mať niektoré obmedzenia plnej aktivity alebo vyžadovať minimálnu pomoc, charakterizovaný relatívne ťažkou invaliditou, spravidla u 1 FS stupeň 4 alebo kombinácia nižších stupňov, prekračujúcich hranice predchádzajúcich stupňov. Schopný chôdze bez pomoci 300 m
5	Plne schopný chôdze bez pomoci alebo odpočinku asi 200 m, invalidita dosť ťažká, aby obmedzila rozsah plnej dennej aktivity
5,5	Schopný chôdze bez pomoci alebo odpočinku asi 100 m, invalidita dosť ťažká aby znemožnila plnú dennú aktivitu
6	Prechodná alebo trvalá pomôcka (palička, barla) nutná pre chôdzu do 100 m s odpočinkom alebo bez odpočinku
6,5	Trvalá obojstranná pomoc (palice, barly) nutná pre chôdzu asi 20 m bez odpočinku
7	Neschopný chôdze viac než 5 m s pomocou, výhradne odkázaný na invalidný vozík, schopný samostatne sa pohybovať pomocou mechanického invalidného vozíka, schopný aktivity na invalidnom vozíku asi 12 hodín denne
7,5	Neschopný prejsť viac než niekoľko krokov, odkázaný na invalidný vozík, môže potrebovať pomoc pri presunoch, invalidný vozík ovláda sám, ale nezvládne mechanický invalidný vozík po celý deň., môže byť nutný elektrický invalidný vozík
8	Výhradne odkázaný na lôžko, kreslo alebo vozenie v invalidnom vozíku, ale väčšiu časť dňa môže byť mimo lôžka., zostáva zachovaných mnoho samoobslužných funkcií, účinné použitie horných končatín
8,5	Výhradne odkázaný na lôžko väčšinu dňa, má čiastočne efektívne použitie horných končatín, zostávajú niektoré samoobslužné funkcie
9	Bezmocný pacient upútaný na lôžko, dokáže komunikovať a jesť
9,5	Úplne bezmocný pacient odkázaný na lôžko, neschopný komunikovať, jesť a prehĺtať
10	Smrť následkom SM

Zdroj: [7]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa odporúčaní Európskeho výboru pre liečbu a výskum sklerózy multiplex (**ECTRIMS**, z angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis) a Európskej akadémie neurológie (**EAN**, z angl. European Academy of Neurology) z roku 2018 [8] by liečiva typu DMD (z angl. Disease modifying drugs, ochorenie modifikujúci liek) mali byť predpisované iba v centrách s adekvátnou infraštruktúrou, aby mohli poskytnúť:

- riadne monitorovanie pacientov,
 - komplexné zhodnotenie,
 - odhalenie vedľajších účinkov a schopnosť ich okamžitého riešenia.
- Pacientom s CIS a abnormálnym nálezom na MRI s léziami naznačujúcimi SM, ktorí nespĺňajú kritériá SM by sa mala ponúknuť liečba interferónom alebo glatiramer acetátom.
 - Pacientom s aktívnou RRSM definovanou klinickými relapsami a/alebo aktivitou podľa MRI (aktívne lézie-kontrastné lézie, nové alebo jednoznačne sa zväčšujúce lézie na T2-MRI hodnotené aspoň raz ročne). Odporúčanie sa týka aj pacientov s CIS, ktorí spĺňajú diagnostické kritériá pre SM.
 - V prípade aktívnej RRSM výber lieku z dostupnej škály (interferón β -1b, interferón β -1a, peginterferón β -1a, glatirameracetát, teriflunomid, dimetylfumarát, kladribín, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab a alemtuzumab) od mierne účinných až po vysoko účinné po diskusii s pacientom závisí od nasledujúcich faktorov:

- charakteristiky pacienta a jeho komorbidity,
- závažnosť a aktivita ochorenia,
- bezpečnostný profil lieku,
- dostupnosť lieku.
- Je potrebné zvážiť liečbu interferónom -1a alebo -1b u pacientov s aktívnou SPSM, pričom je v diskusii s pacientom potrebné zvážiť pochybnú účinnosť, ako aj bezpečnosť a profil znášateľnosti týchto liekov.
- Je potrebné zvážiť liečbu mitoxantónom u pacientov s aktívnou SPSM, pričom v diskusii s pacientom je potrebné zvážiť účinnosť a najmä bezpečnostný profil a znášateľnosť tohto liečiva.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom alebo kladribínom u pacientov s aktívnou SPSM.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom u pacientov s PPSM.
- Dávkovanie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, kontraindikácie a sledovanie vedľajších účinkov a možných poškodení sú vždy uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) [8].

3.4. Opis intervencie (B0001)

Okrelizumab (OKR) je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava na B-lymfocyty exprimujúce CD20. CD20 je povrchový antigén nachádzajúci sa na pre-B-lymfocytoch, zreloch a pamäťových B-lymfocytoch, ale nie je exprimovaný na lymfoidných kmeňových bunkách a plazmatických bunkách. Presný mechanizmus, ktorým OKR vykazuje terapeutické klinické účinky pri SM, nie je úplne objasnený, ale predpokladá sa, že zahŕňa imunomoduláciu prostredníctvom zníženia počtu a funkcie CD20-exprimujúcich B-lymfocytov. Po naviazaní sa na bunkový povrch spôsobuje OKR selektívnu depléciu CD20-exprimujúcich B-lymfocytov prostredníctvom fagocytózy závislej od protilátky (ADCP), cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC), cytotoxicity závislej od komplementu (CDC) a apoptózy. Menší počet špecifických B-lymfocytov má viesť k zmierneniu zápalu a demyelizačných atakov. Schopnosť obnovy B-lymfocytov a už existujúca humorálna imunita sú zachované. Okrem toho, vrodenná imunita a celkový počet T-lymfocytov nie sú ovplyvnené [9].

Dávkovacia schéma OKR sa skladá z úvodnej dávky a ďalších dávok liečiva. V prípade reakcie spojenj s podaním infúzie sa celková dávka liečiva nemá meniť, má sa upraviť rýchlosť podávania infúzie.

- **Úvodná** 600 mg dávka sa podá vo forme dvoch samostatných intravenózných infúzií; prvá ako 300 mg infúzia, po ktorej sa o 2 týždne neskôr podá druhá 300 mg infúzia.
- **Ďalšie dávky** OKR sa potom podávajú vo forme jednej 600 mg intravenózne infúzie raz za 6 mesiacov. Prvá ďalšia 600 mg dávka sa má podať šesť mesiacov po prvej infúzii úvodnej dávky.
- Medzi podaním jednotlivých dávok OKR sa má dodržať minimálne 5-mesačný interval.

S cieľom zníženia výskytu a závažnosti reakcie spojenj s infúziou sa ako premedikácia podáva:

- 100 mg metylprednizolónu (alebo ekvivalentu) intravenózne približne 30 minút pred každou infúziou,
- antihistaminikum približne 30 - 60 minút pred každou infúziou,
- okrem toho sa tiež môže zvážiť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) podaným približne 30 - 60 minút pred každou infúziou [9].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Ocrevus v indikácii pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex odporučil v 11/2017 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use). Ocrevus bol registrovaný na európskej úrovni v 01/2018 [10].

Ocrevus nemá v indikácii SM status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan), nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced therapy medicinal product).

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Ocrevus [9]:

- je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM), ktorí majú aktívne ochorenie definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia.
- je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s včasnou primárne progresívnou sklerózou multiplex (PPSM) v zmysle trvania ochorenia a miery funkčného zneschopnenia a s nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia typickými pre zápalovú aktivitu.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Ocrevus je v súčasnosti kategorizovaný:

- na liečbu aktívnej relapsujúcej formy SM s deficitom do 5,0 EDSS vrátane a ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba minimálne dvomi liekmi prvej línie s rozdielnym mechanizmom účinku
- na liečbu rýchlo sa rozvíjajúcej závažnej relapsujúcej formy SM [11].

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe) pre úhradu lieku Ocrevus v indikácii na liečbu RSM po zlyhaní liečby v prvej línii. Zmluvná úhrada za balenie con inf 1x10 ml/300 mg je ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárnii 5 142,52 €/balenie uverejnenej v ZKL z 9/2029.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Ocrevus 300 mg infúzny koncentrát (intravenózne použitie, con inf 1x10 ml/300 mg (liek.inj.skl.)) pre túto indikáciu vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne uvedenej v ZKL platnom v 09/2024 [11] vo výške 5 142,52 €.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diagnózou relapsujúcich foriem SM podľa aktuálnych McDonaldových kritérií s aktivitou ochorenia definovanou klinickými alebo zobrazovacími metódami, ktorých neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru.“

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

- a) progresia atrofie mozgu potvrdená volumetriou o viac ako 0,7 % v priebehu jedného roka,
- b) zvýšenie plazmatickej hladiny neurofilamentov o viac ako 20 % v porovnaní s predchádzajúcim meraním,
- c) v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe,
- d) zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka,
- e) pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby,
- f) EDSS 6 a viac.

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, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Navrhovaná indikácia je zúžená oproti indikácii v SPC, pretože nezahŕňa pacientov s EDSS > 5,0.

V súčasnosti je liek Ocrevus hradený v druhej línii terapie SM. DR požaduje rozšírenie IO o terapiu SM v prvej línii.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii v prvej línii SM považujeme za relevantné komparátory

- pre populáciu pacientov s EDSS ≤4,0: teriflunomid (TER), interferón β - 1a (IFN), glatirameracetát (GLA), dimetylfumarát (DMF) a ofatumumab (OFA);
- v populácii pacientov s 4,0 < EDSS ≤ 5,0 považujeme za relevantný komparátor najlepšiu podpornú liečbu (BSC, z angl. best supportive care).

DR považuje za hlavný komparátor OFA, a to najmä na základe predpokladu, že bol v nedávnej minulosti zaradený do ZKL a môže byť v zmysle indikačného obmedzenia hrađený vo včasnej fáze liečby SM. DR preto predpokladá, že OFA bude v populácii, ktorá je predmetom tejto analýzy (včasná fáza liečby), čoraz viac používaný. Ďalej DR predpokladá za komparátory TER, IFN, GLA, DMF, OFA a ponesimod ako súčasť terapeutického mixu. U pacientov s vyšším stupňom invalidity s $4,0 < EDSS \leq 5,0$ DR považuje za relevantný komparátor placebo, označený vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) ako BSC. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

S komparátormi navrhnutými DR **nesúhlasíme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nesúhlasíme so zahrnutím liečiva ponesimod k relevantným komparátorom z dôvodu nízkeho využitia v klinickej praxi. Podľa analýzy vykonanej DR má ponesimod zastúpenie ■ % v klinickej praxi na Slovensku.
- Súhlasíme so zahrnutím liečiva OFA ako relevantného komparátora aj pri zastúpení ■ % v klinickej praxi na Slovensku. Súhlasíme s predpokladom DR o náraste využívania OFA v klinickej praxi na Slovensku.
- Nesúhlasíme so zahrnutím komparátorov do terapeutického mixu. Podľa metodologickej príručky o farmako-ekonomickom rozbere [12, str. 11] je možné akceptovať terapeutický mix len v špecifických prípadoch, ktoré nie sú v tomto prípade splnené. DR predložil výsledky sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) pre porovnanie s každým komparátorom zvlášť a preto existuje dostatok robustných dát pre samostatné stanovenie účinnosti. Zároveň účinnosť jednotlivých komparátorov nie je podobná [13]. DR zároveň modeluje nákladovú efektívnosť voči každému komparátoru zvlášť.
- Ostatné komparátory považujeme za relevantné pre porovnanie s OKR na základe analýzy dodanej DR v rámci žiadosti, pri príprave ktorej spolupracoval s hlavným odborníkom MZ SR pre neurológiu. Výsledky tejto analýzy sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Podľa výsledkov tejto analýzy jednotlivé komparátory dosahujú zastúpenie v klinickej praxi nad 10 %. Ostatné komparátory boli akceptované aj v odbornom stanovisku Odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku [14].
- DR vo farmako-ekonomickom modeli reportuje výsledky pre dve formy IFN, ktoré sa líšia spôsobom podania, v ich účinnosti a nákladovosti.

Tabuľka 3 Percentuálne zastúpenie liečiv používaných v predmetnej indikácii v klinickej praxi na Slovensku

Liečivo	Názov lieku	Percentuálne zastúpenie v klinickej praxi	
Dimetylfumarát	Tecfidera	■ %	■ %
Teriflunomid	Aubaio	■ %	■ %
Glatirameracetát	Copaxone	■ %	■ %
Interferón β -1a (intramuskulárne, IM)	Avonex	■ %	■ % ¹
Interferón β -1a (subkutánne, SC)	Rebif 44	■ %	
Ofatumumab	Kesimpta	■ %	■ %

■ % + ■ %

Zdroj: [4]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme:

- **Ponesimod, Interferón β -1b, peginterferón β -1b** vzhľadom na nízke zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku (do 10 %).
- **Alemtizumab, natalizumab, fingolimod a kladribín** vzhľadom na ich využitie v druhej línii terapie, čiže v indikácii, v ktorej je liek Ocrevus už hrađený z prostriedkov VZP (verejného zdravotného poistenia).

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s relabujúcou formou SM, ktorým bol podávaný OKR a niektorý z komparátorov. DR boli reportované štúdie jedine s IFN ako komparátorom. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie pozri Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01247324	OPERA I	OKR	IFN (SC)	821	ukončená
NCT01412333	OPERA II	OKR	IFN (SC)	835	ukončená

Zdroj: [15, 16]

Štúdie OPERA I a OPERA II boli dvojito zaslepené, randomizované štúdie fázy III porovnávajúce účinnosť OKR voči IFN (SC) u pacientov s RSM. Obe štúdie boli v rozsahu dizajnu, koncových ukazovateľov, inklúzy a exklúzy kritérií, komparátora a štatistických analýz identické. Dĺžka štúdií bola 96 týždňov a ich otvorené predĺženie (OLE, z angl. open label extension) je aktívne až do súčasnosti. Primárnym ukazovateľom štúdií bola anualizovaná miera relapsov (ARR, z angl. annualized relapse rate) v 96. týždni. Medzi sekundárne ukazovatele patrila proporcia pacientov s potvrdenou 12-týždňovou progresiou zneschopnenia (12-týždňová CDP) v 96. týždni a žiadny dôkaz aktivity ochorenia (NEDA, z angl. no evidence of disease activity) [4, 15, 16].

DR vo FER nereportuje výsledky komparatívnej účinnosti OKR voči ostatným komparátorom. Vo farmako-ekonomickom modeli DR využíva výsledky nepriameho porovnania jednotlivých DMT voči placebo z NMA Samjoo, I. A. a kol. 2020 [13] (ďalej len NMA1). V tejto NMA1 nie sú reportované výsledky porovnania OKR voči komparátorom. V rámci hodnotenia bola dohľadaná NMA Samjoo, I. A. a kol. 2023 [17] (ďalej NMA2), v ktorej sú reportované výsledky komparatívnej účinnosti jednotlivých DMT. V ďalších častiach hodnotenia reportujeme výsledky z NMA2.

Čas analýzy dát

Dĺžka sledovania v štúdiách OPERA I a OPERA II bola 96 týždňov (2 roky). Následne mohli pacienti pokračovať v liečbe, prípadne prejsť (z ramena komparátora) na liečbu hodnotenou intervenciou OKR v otvorenom predĺžení štúdií. OLE prebieha dodnes, posledné dostupné výsledky sú s dĺžkou sledovania 3 roky (celková dĺžka sledovania 5 rokov) a boli publikované v roku 2020 [4].

V NMA1 a NMA2 boli použité výsledky štúdií OPERA I a OPERA II s dĺžkou sledovania 2 roky [13, 17].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita nebola sledovaná v rámci hodnotenia klinickej účinnosti.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Anualizovaná miera relapsov (ARR)

V štúdií OPERA I pre ITT (z angl. intention to treat, úmysel liečiť) populáciu bola ARR v ramene OKR 0,16 a v ramene s IFN (SC) 0,29, čo predstavuje zníženie ARR o 46 % (RR (z angl. rate ratio): 0,54; 95 % CI: 0,40 – 0,72; $p < 0,001$). V štúdií OPERA II ARR v ramene s OKR bola 0,16 a v ramene s IFN (SC) 0,29, čo predstavuje zníženie ARR o 47 % (RR: 0,53; 95 % CI: 0,40 – 0,71; $p < 0,001$). V spojenej pre-špecifikovanej analýze ARR z výsledkov oboch štúdií sa preukázalo štatisticky signifikantné zníženie o 47 % v prospech OKR (RR: 0,535; 95 % CI: 0,435 – 0,659, $p < 0,001$) [4, 18].

Na základe výsledkov NMA2 je ARR OKR voči OFA číselne horšia, preto sa reportujú v NMA2 len výsledky porovnania OFA voči OKR, pričom sa nedosiahla hladina štatistickej významnosti (RR: 0,87; 95 % CrI: 0,59 – 1,34). Voči ostatným relevantným komparátorom je ARR štatisticky signifikantne lepšie pri liečbe hodnotenou intervenciou OKR. Výsledky komparatívnej účinnosti OKR v ukazovateli ARR voči komparátorom sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 5) [13].

Tabuľka 5 Výsledky komparatívnej účinnosti v ukazovateli ARR

Komparátor	Relatívne zníženie ARR	RR (95 % CI/CrI)	Zdroj údajov
IFN (SC)	47 %	0,535 (0,435 – 0,659)	Spojená analýza OPERA I /II
IFN (IM)	NR	0,45 (0,33 – 0,60)	NMA2
TER	NR	0,51 (0,36 – 0,70)	NMA2
GLA	NR	0,53 (0,34 – 0,79)	NMA2
DMF	NR	0,68 (0,47 – 0,96)	NMA2
OKR (v porovnaní s OFA) ¹	NR	0,87 (0,59 – 1,34)	NMA2

¹Účinnosť OKR voči OFA vychádza číselne horšie, preto sa reportujú v NMA2 len výsledky porovnania OFA voči OKR

Zdroj: [4, 13, 18]

Potvrdená progresia zneschopenia v 12. týždni (CDP 3)

V 12. týždni bola v ITT populácii pacientov potvrdená progresia zneschopenia u 7,6 % v ramene s OKR a 12,2 % v ramene s IFN (SC) v štúdií OPERA I, čo predstavuje 43 % zníženie (HR: 0,57; 95 % CI: 0,37 – 0,90; $p = 0,01$). V štúdií OPERA II malo CDP 10,6 % v ramene s OKR a 15,1 % v ramene s IFN (SC), čo predstavuje 37 % zníženie CDP (HR: 0,63; 95 % CI: 0,42 – 0,92; $p = 0,02$). V spojenej pre-špecifikovanej analýze CDP 3 sa preukázalo štatisticky signifikantné zníženie o 40 % v prospech OKR (HR 0,60; 95 % CI: 0,45 – 0,81; $p < 0,001$) [4, 18].

Na základe výsledkov NMA2 je CDP 3 pri liečbe OKR voči každému komparátoru číselne lepšia, štatistická signifikancia sa preukázala len v porovnaní s TER, IFN (IM) a GLA. Výsledky komparatívnej účinnosti OKR v ukazovateli CDP voči komparátorom sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 6) [13].

Tabuľka 6 Výsledky komparatívnej účinnosti v ukazovateli CDP 3

Komparátor	Relatívne zníženie CDP 3	HR (95 % CI/CrI)	Zdroj údajov
IFN (SC)	40 %	0,60 (0,45 – 0,81)	Spojená analýza OPERA I /II
IFN (IM)	NR	0,49 (0,31 – 0,77)	NMA2
TER	NR	0,56 (0,33 – 0,97)	NMA2
GLA	NR	0,51 (0,31 – 0,86)	NMA2
DMF	NR	0,59 (0,35 – 1,00)	NMA2
OFA	NR	0,86 (0,47 – 1,60)	NMA2

Zdroj: [4, 13, 18]

Žiadny dôkaz aktivity ochorenia (NEDA)

V 96. týždni štúdie OPERA I malo 47,9 % pacientov NEDA v ramene s OKR a 29,2 % v ramene IFN (SC), čo predstavuje rozdiel 64 % (95 % CI: 36 – 98; $p < 0,001$). V štúdií OPERA II malo v 96. týždni 47,5 % NEDA v ramene s intervenciou

OKR a 25,1 % v ramene s komparátorom IFN (SC), čo predstavuje rozdiel 89 % (95 % CI: 54 – 132; $p < 0,001$). DR neposkytol výsledky komparatívnej účinnosti intervencie voči ostatným komparátorom v ukazovateli NEDA [4, 18].

DR poskytol výsledky post-hoc analýzy OPERA I/II, v ktorej sa porovnáva účinnosť OKR voči IFN (SC) v populácii pacientov novodiagnostikovaných a doposiaľ neliečených. 72,5 % pacientov užívajúcich OKR vykazovalo stav NEDA na konci dvojito zaslepanej fázy štúdií (týždeň 96) v porovnaní so 43,8 % pacientov liečených IFN (SC). Tento efekt pretrval počas 9 rokov liečby, pričom 48,2 % pacientov, ktorí boli kontinuálne liečení OKR si udržalo stav NEDA, oproti 25,7 % pacientov, ktorí zmenili liečbu z IFN (SC) na OKR po dvoch rokoch.

Výsledky v ukazovateli NEDA nie sú reportované v NMA2 [13].

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života pacientov v štúdiách OPERA I a II bola meraná dotazníkom SF-36¹³ pred začiatkom liečby a následne v 96. týždni od začiatku štúdie. V ramene s IFN (SC) sa pozoroval pokles kvality života spojený s fyzickým fungovaním vzhľadom na východiskovú hodnotu a v ramene s intervenciou OKR sa pacientom kvalita života zvýšila. Združená analýza výsledkov štúdií preukázala štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami, ktorý však nedosiahol hladinu klinickej významnosti [19, str. 13]. Výsledky štúdií OPERA I, II a združenej analýzy v ukazovateli kvality života sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 7).

DR nepredložil komparatívne výsledky o kvalite života pacientov na liečbe hodnotenou intervenciou OKR a na liečbe ostatnými komparátormi. Kvalita života pacientov nebola študovaná v NMA1 ani NMA2.

Tabuľka 7 Výsledky štúdií OPERA I, II a ich združenej analýzy v ukazovateli kvality života pacientov

Aspekt kvality života	Ukazovateľ	OPERA I		OPERA II		Združená analýza	
		IFN (SC) (N = 309) ^a	OKR (N = 331) ^a	IFN (SC) (N = 276) ^a	OKR (N = 315) ^a	IFN (SC) (N = 829) ^a	OKR (N = 827) ^a
SF-36 PCS	Priemerná zmena* (smerodajná odchýlka)	-0,657 (0,475)	0,036 (0,456)	-0,833 (0,472)	0,326 (0,444)	-0,767 (0,335)	0,152 (0,319)
	Priemerný rozdiel (95 % CI)	0,693 (-0,414 – 1,800)		1,159 (0,051 – 2,268)		0,918 (0,135 – 1,702)	
	P – hodnota	0,2193 ^b		0,0404 ^b		0,02	
SF-36 MCS	Priemerná zmena* (smerodajná odchýlka)	1,424 (0,565)	1,592 (0,540)	0,851	1,678	NR	
	Priemerný rozdiel (95 % CI)	0,168 (-1,199 – 1,534)		0,827 (-0,558 – 2,212)			
	P – hodnota	0,8095 ^b		0,2413 ^b			

*zmena v 96. týždni oproti východiskovej hodnote; PCS = výsledok z fyzických aspektov kvality života (z angl. physical component summary), MCS = výsledok z duševných aspektov kvality života (z angl. mental component summary), ^apočet pacientov ktorí vyplnili dotazníky na začiatku štúdie a v 96. týždni sledovania, ^bp-hodnoty nemajú potvrdzujúci charakter z dôvodu zlyhania hierarchie štatistického testovania

Zdroj: [19]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť OKR bola hodnotená na základe klinických štúdií OPERA I a II, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.1. Bezpečnosť bola monitorovaná priebežne počas trvania štúdie u pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna dávka liečiva (IFN (SC) alebo OKR) (z angl. safety population). Ukazovatele bezpečnosti sú reportované pre obe štúdie nezávisle okrem frekvencie výskytu infekcie herpes vírusom a výskyt neoplázií, ktoré sa reportujú združene pre obe štúdie vzhľadom na ich nízky výskyt [18].

DR vo FER prezentuje výsledky štúdie Hauser a kol., 2022, ktorá reportuje výsledky bezpečnosti zo všetkých štúdií v ktorých bol podávaný OKR (populácia 5 848) [20].

¹³ SF-36 (z angl. Short form survey) je 36-položkový dotazník určený na meranie kvality života

DR nepredložil komparatívne výsledky o bezpečnosti liečby hodnotenou intervenciou OKR a ostatnými komparátormi. Bezpečnosť nebola študovaná v NMA1 ani NMA2.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky o komparatívnej bezpečnosti OKR voči IFN (SC) zo štúdií OPERA I a II akceptujeme a sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1 Výskyt nežiaducich udalostí v štúdiách OPERA I a II

Variable	OPERA I Trial		OPERA II Trial	
	Ocrelizumab (N = 408)	Interferon Beta-1a (N = 409)	Ocrelizumab (N = 417)	Interferon Beta-1a (N = 417)
	<i>no. of patients (%)</i>			
Any adverse event	327 (80.1)	331 (80.9)	360 (86.3)	357 (85.6)
Adverse event leading to treatment discontinuation	13 (3.2)	26 (6.4)	16 (3.8)	25 (6.0)
At least 1 infusion-related reaction	126 (30.9)	30 (7.3)	157 (37.6)	50 (12.0)
Infection†	232 (56.9)	222 (54.3)	251 (60.2)	219 (52.5)
System organ class infection or infestation	231 (56.6)	216 (52.8)	251 (60.2)	217 (52.0)
Herpes infection				
Herpes zoster	9 (2.2)	4 (1.0)	8 (1.9)	4 (1.0)
Oral herpes	9 (2.2)	8 (2.0)	15 (3.6)	9 (2.2)
Neoplasm‡	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Death§	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Any serious adverse event	28 (6.9)	32 (7.8)	29 (7.0)	40 (9.6)
Serious infection or infestation¶	5 (1.2)	12 (2.9)	6 (1.4)	12 (2.9)

Zdroj: [18]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [9]

OKR je spájaný s výskytom reakcií súvisiacim s infúziou (z angl. Infusion related reaction, IRR), ktoré môžu súvisieť s uvoľňovaním cytokínov a/alebo iných chemických mediátorov. Príznaky IRR sa môžu vyskytnúť počas ktorejkoľvek infúzie OKR, ale častejšie boli hlásené počas prvej infúzie. V prípade výskytu miernej až stredne ťažkej IRR, sa má rýchlosť infúzie znížiť na polovicu. V prípade ťažkej reakcie sa má infúzia prerušiť, má sa pristúpiť k symptomatickej liečbe a následne pokračovať v infúzii s polovičnou rýchlosťou podávania po odznení príznakov. U pacientov so život ohrozujúcou reakciou sa má liečba okamžite ukončiť.

U pacientov, ktorí boli liečení OKR, bola veľmi zriedkavo hlásená infekcia spôsobená vírusom JC (ľudský polyomavírus 2, John Cunningham vírus), ktorá viedla k PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia) a väčšinou sa dávala do súvislosti s rizikovými faktormi (populácia pacientov napr. s lymfopéniou, v pokročilom veku, s liečbou viacerými imunosupresívami). Ďalej bola hlásená reaktivácia vírusu hepatitídy typu B, ktorá v niektorých prípadoch viedla k fulminantnej hepatitíde, k zlyhaniu pečene a k smrti.

V klinických skúšaní sa u pacientov liečených OKR v porovnaní s kontrolnými skupinami pozoroval zvýšený počet malignít (vrátane karcinómov prsníka). Ich výskyt bol v rozmedzí prirodzeného (referenčného) výskytu očakávaného v populácii so SM.

Ženy vo fertilnom veku musia používať antikoncepciu počas liečby OKR a počas 12 mesiacov po poslednej podanej dávke OKR.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

OPERA I a II

Randomizované klinické štúdie OPERA I a II považujeme za vhodné pre analýzu prínosu liečby OKR voči IFN (SC). Pri hodnotení validity klinickej štúdie sme vychádzali z hodnotenia kanadskej HTA agentúry CDA (z angl. Canada's Drug Agency) [19]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- **Rozdiely v profiloch nežiadúcich udalostí súvisiacich s podaním liečiv OKR a IFN (SC) mohli umožniť lekárom alebo pacientom zistiť aké liečivo im je podávané a tak viesť k porušeniu zaslepenia.** Napríklad erytém v mieste vpichu bol častejšie hlásený v skupinách s IFN (SC) (12,7 % a 18,1 %) v porovnaní so skupinami s OKR (0 % a 0,2 %) a IRR boli častejšie hlásené v skupinách s OKR (30,9 % a 37,6 %) v porovnaní so skupinami s IFN (SC) (7,3 % a 12,0 %).
- **V štúdiách sa pozorovali významné rozdiely v prerušení liečby, ktoré mohli byť ovplyvnené porušením zaslepenia alebo udalosťami po randomizácii.** Viac pacientov ukončilo liečbu komparátorom IFN (SC) (17,3 % a 23,4 %) v porovnaní s hodnotenou intervenciou (10,7 % a 13,7 %).
- **Zlyhanie hierarchie štatistického testovania SF-36 PCS a NEDA.** Na kontrolu celkovej miery chyby typu I na úrovni 0,05 pre primárny a sekundárny koncový bod v štúdiách OPERA-I a OPERA-II sa použil postup hierarchického testovania. Organizátor štúdie však uviedol nepotvrdené hodnoty P pre koncové body analyzované po zlyhaní hierarchie štatistického testovania (napr. SF-36 PCS a NEDA). Pre tieto výsledky nemožno vyvodit žiadne formálne štatistické závery.
- **Do štúdie boli zaradení pacienti predliečení interferónmi, čo mohlo znížiť účinnosť liečby IFN (SC).** Pacienti boli pred zaradením do štúdie liečení interferónom beta-1a SC (subkutánne) (7,6 % a 8,4 %), interferónom beta-1a IM (intramuskulárne) (5,2 % a 6,1 %) a interferónom beta-1b SC (6,5 % a 5,0 %). Pacienti s predchádzajúcou expozíciou interferónu beta-1a mohli mať menšiu pravdepodobnosť, že preukážu odpoveď na interferón beta-1a.

NMA1

NMA1 nepovažujeme za vhodný dôkaz o komparatívnej účinnosti a bezpečnosti OKR voči ostatným komparátorom, keďže neposkytuje tieto výsledky. Uvedená NMA porovnáva komparátor OFA voči ostatným intervenciám.

NMA2

NMA2 považujeme za vhodný dôkaz o komparatívnej účinnosti OKR voči ostatným komparátorom. Pri hodnotení validity NMA2 sme vychádzali primárne z kritického hodnotenia validity autormi štúdie [17].

- **V NMA2 bolo použitých relatívne málo primárnych randomizovaných štúdií.** Tento nedostatok zvyšuje nepresnosť získaných výsledkov.
- **Viaceré štúdie zaradené do NMA2 nemali spoločný centrálny komparátor (placebo), čo vytvára výrazné vzdialenosti medzi intervenciami v porovnávací sieti.** Dochádza tak k skresleniu odhadu účinku liečby a k obmedzeniu sily dôkazu.

Externá validita

OPERA I a II

Pri hodnotení validity klinickej štúdie sme vychádzali primárne z hodnotenia kanadskej HTA agentúry CDA (z angl. Canada's Drug Agency) [9]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie, ako napríklad:

- **Do štúdií boli zaradení aj pacienti, ktorí boli predliečení liečivami patriacimi do skupiny DMT.** V štúdiu OPERA I bolo zaradených 26,2 % pacientov v ramene s OKR predliečených DMT a v ramene s IFN 28,6 %. V štúdiu OPERA II bolo predliečených 27,1 % v ramene s OKR a 24,7 % v ramene s IFN.

NMA2

- **NMA2 neposkytuje výsledky komparatívnej bezpečnosti a kvality života pacientov.**
- **Ukazovatele reportované v NMA2 síce patria medzi najčastejšie koncové ukazovatele štúdií, no neodzrkadľujú chronický charakter SM.**

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

Vzhľadom na väčší počet komparátorov vo FEM (farmako-ekonomický model), vplyv jednotlivých zmien vykonaných vo FEM na ICUR reportujeme ako zmenu voči hodnote váženého ICUR-u. Neakceptujeme výpočet výsledného ICUR-u na základe terapeutického mixu, vážený ICUR však neskreslene vyjadruje vplyv zmien vykonaných v modeli.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR považuje ponesimod za relevantný komparátor. V modeli sa preto porovnáva nákladová efektívnosť OKR aj voči ponesimodu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Nepovažujeme ponesimod za relevantný komparátor z dôvodu nízkeho zastúpenia v klinickej praxi (viac v časti 3.8). V modeli sme preto vypli porovnávanie hodnotenej intervencie OKR voči ponesimodu.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

DR využíva ako zdroj komparatívnej účinnosti v modeli nepriame porovnanie odvodené z výsledkov NMA1 realizovanej kolektívnom Samjoo I.A. a kol. 2020 (NMA1) [13]. V modeli je na základe výsledkov tejto NMA1 aplikované ročné riziko relapsu (ARR) a progresie (CDP-3) voči placebo na model prirodzenej progresie ochorenia, pričom riziko v ramene s placebo je nastavené pri oboch ukazovateľoch na hodnotou 1.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zdroj údajov o komparatívnej účinnosti použitý v modeli nákladovej efektívnosti. Aplikovali sme hodnoty zistené v rámci novej NMA Samjoo I.A. a kol. 2023 (NMA2) [17], ktorú sme akceptovali pri hodnotení komparatívnej účinnosti OKR voči relevantným komparátorom. Výsledky použitej NMA2 sa významne nelíšia od výsledkov aplikovaných v modeli DR z NMA1, považujeme však v tomto prípade za vhodné aplikovať hodnoty z NMA2 akceptovanej v rámci hodnotenia klinickej účinnosti. Uvedená zmena zvyšuje vážený ICUR o 1,2-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** aplikovanie rôznej klinickej účinnosti pre hodnotenú intervenciu a komparátor OFA. Uvedené intervencie považujeme z pohľadu účinnosti a bezpečnosti za porovnateľné. Nastavili sme v prípade komparátora OFA rovnakú účinnosť ako pre hodnotenú intervenciu OKR. Uvedená zmena má zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Akceptujeme** klinický prínos hodnotenej intervencie voči komparátoru DMF. V ukazovateli CDP 3 hodnotená intervencia dosiahla číselný prínos s CrI do 1. Prínos akceptujeme vzhľadom na nedostatky vo validite predmetnej NMA2, ktoré zväčšujú CrI a zároveň vzhľadom na preukázaný prínos v ukazovateli ARR.

5.1.3 Populácia

DR čerpá distribúciu EDSS pacientov vstupujúcich do modelu z klinickej štúdie OPERA I/II pre modelovanie nákladovej efektívnosti voči každému komparátoru.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** aplikáciu distribúcie EDSS štádií z predmetných štúdií pre porovnanie voči každému komparátoru.
 - V prípade komparátorov TER, IFN, GLA, DMF a OFA je v zmysle platných IO možná liečba pacientov s EDSS do 4. V prípade CUA/CMA porovnávajúcej nákladovú efektívnosť voči týmto komparátorom sme nastavili 0 % pacientov vstupujúcich s EDSS 5 a 6. Zároveň sme nastavili ukončenie liečby u pacientov, ktorý mali EDSS väčšie ako 4. Uvedená zmena má zanedbateľný vplyv na vážený ICUR.
 - U populácie pacientov s EDSS 5 sme vytvorili druhý model, v ktorom sme nastavili podiel pacientov vstupujúcich do modelu s EDSS 5 na 100 %. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči komparátoru BSC o 3,0-tisíc €/QALY.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

DR modeluje mortalitu na základe údajov o hrubej mortalite všeobecnej populácie z úmrtnostných tabuliek za rok 2022 a adjustácie vzhľadom na EDSS stupeň pacienta podľa multiplikátorov publikovaných v literatúre.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Do modelu sme implementovali údaje o mortalite všeobecnej populácie z najaktuálnejších úmrtnostných tabuliek za rok 2023 [21], ktoré sa medzičasom stali dostupné. Uvedená zmena má zanedbateľný vplyv na vážený ICUR.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR nepredpokladá v modeli nákladovej efektívnosti vyprchanie prínosu z liečby hodnotenou intervenciou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. DR neposkytol dôkaz o celoživotnom prínose u pacientov liečených OKR. Klinickí odborníci sa pre NICE vyjadrili, že očakávajú vyprchanie prínosu pri všetkých liečivách používaných k liečbe SM. NICE akceptoval nezahrnutie vyprchania prínosu vzhľadom na aplikovanie prerušenia liečby všetkými intervenciami v modeli, po ktorom sa na pacientov aplikujú prechodové pravdepodobnosti zistené pre všeobecnú populáciu pacientov so SM (rovnaké ako na liečbe BSC), čím sa modeluje vyprchanie prínosu. Nastavenie akceptujeme, rovnaké nastavenie bolo akceptované aj v NICE v kontexte aplikovaných mier ukončenia liečby (zahŕňajúc vymiznutie účinku) [22].

5.1.5 Údaje o kvalite života

DR modeluje kvalitu života pacientov v závislosti od ich EDSS stavu. Hodnoty utilít v jednotlivých EDSS čerpá zo štúdie Orme, M. a kol. 2007 [23], v ktorej boli zozbierané pomocou ED-5D dotazníka. DR nemodeluje zníženie kvality života pacientov súvisiace s výskytom nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nezahrnutie znižovania kvality života pacientov súvisiaceho so starnutím. Do modelu sme zapracovali pokles kvality života pacienta na základe hodnôt kvality života všeobecnej populácie podľa publikácie Ara, R. a kol. 2010 [24]. Uvedená zmena zvyšuje vážený ICUR o 2,3-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** nemodelovanie zníženia kvality života pacientov, u ktorých sa vyskytli AE, z dôvodu nezahrnutia vplyvu AE na utility v podkladovej štúdií. V predložennom modeli sú uvedené hodnoty zníženia kvality života a frekvencie výskytu AE. Neidentifikovali sme významné rozdiely medzi týmito hodnotami

a hodnotami použitými v podaní pre Anglický NICE. V modeli sme vykonali zmeny vedúce k započítaniu disutilít súvisiacich s výskytom AE. Uvedená zmena zanedbateľne znižuje vážený ICUR.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok, okrem nedostatkov popísaných v predchádzajúcom bode.

5.1.7 Náklady

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

DR čerpá údaje o ročnej pravdepodobnosti ukončenia liečby z akejkoľvek príčiny (vrátane AE alebo straty účinnosti) zo štúdie OPEA I a II pre hodnotenú intervenciu OKR a pre ostatné komparátory z NMA Wilson, K. a kol. OFA nebol zahrnutý do predmetnej NMA, preto DR pri tomto komparátore využil rovnaké riziko ako pri OKR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Údaje o ročnej pravdepodobnosti ukončenia liečby sú rozdielne, oproti hodnotám použitým v konaní lieku Kesimpta (ID 25708). Údaje použité DR predstavujú menej konzervatívny scenár. Citovanú publikáciu DR, ktorú použil ako zdroj údajov o prerušení liečby sa nám nepodarilo dopátrať. Predmetná publikácia nefiguruje ani v zozname použitej literatúry. Podľa údajov z klinickej praxe z Českej republiky (ReMus¹⁴ dáta) je ročná miera prerušenia liečby liekom Kesimpta [REDACTED], na úrovni [REDACTED]%. Nastavenie DR predstavuje oproti tejto hodnote naopak konzervatívny scenár. Nastavenie DR akceptujeme vzhľadom na nedostatok robustných dát o prerušení liečby. Zároveň ho považujeme za významný zdroj neistoty s neistým vplyvom na výsledok nákladovej efektívnosti.

Jednotkové náklady na lieky

DR čerpá jednotkové náklady na lieky zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 6/2023. V prípade hodnotenej intervencie DR využíva v modeli navrhovanú úhradu v 1. a aj 2. línii liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky zo ZKL platného k 6/2023. Jednotkové náklady na lieky boli porovnané s aktuálne platným ZKL 9/2024 a zistili sa odlišné úhrady pre všetky liečivá zahrnuté do modelu. V prípade niektorých liečiv sme aplikovali úhradu za generické liečivá, ak sú zaradené do ZKL. Aktualizácia jednotkových nákladov na lieky zvyšuje vážený ICUR o 17,4-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** výšku úhrady za komparátor OFA zo ZKL. Zistili sme nižšiu úhradu lieku podľa zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA). Neverejná výška úhrady pre liek Kesimpta (OFA) je [REDACTED] €. Zapracovanie neverejnej úhrady za liek Kesimpta zvyšuje inkrementálne náklady (vzhľadom na CMA) voči OKR o [REDACTED] €.

Náklady na následnú liečbu

DR modeluje následnú liečbu ako vážený mix laterálnej a eskalačnej liečby. DR vo FER uvádza, že nemodeluje následnú liečbu v prípade intervencie a OFA z dôvodu že nedisponuje informáciami o možnostiach liečby. Z dôvodu snahy redukcie skreslenia DR nemodeluje v prípade týchto liečivách následnú liečbu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie následnej liečby pri niektorých liečivách. Nastavili sme model tak, že nepočíta s nákladmi a prínosmi za následnú liečbu v prípade všetkých liečiv v modeli. Nemodelovanie následnej liečby v prípade iba dvoch liečiv nepovažujeme za klinicky hodnoverné. Podľa literatúry je možné počítať s terapiou po ukončení liečby OKR, napríklad vo forme deeskalácie [25]. Vypnutie modelovania následnej liečby pre všetky liečivá v modeli predstavuje konzervatívny scenár. Nemodelovanie následnej liečby zvyšuje vážený ICUR o 6,3-tisíc €/QALY.

¹⁴ Register pacientov s roztrúsenou sklerózou v ČR (Register Multiple Sclerosis)

- Model dodaný DR nedostatočne rozdeľuje liečbu v prvej línii (dvomi liečivami) a liečbu v druhej línii čím vzniká **neistota** z modelovania. Uvedená neistota je čiastočne kompenzovaná nemodelovaním následnej liečby v NIHO nastavení modelu, nastavenie však spôsobuje aj nemodelovanie liečby druhým liečivom v prvej línii.

Ostatné náklady

DR v modeli využíva náklady na monitoring pacienta súvisiace s liečbou a náklady na podanie z FER lieku Kesimpta (ID 25708) [26].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na MRI v špecifických nákladoch na monitorovanie pacienta pri liečbe jednotlivými liečivami. DR využíva náklady na monitorovanie pacienta súvisiaci s podaním liečby a náklady na zdravotnú starostlivosť podľa škály EDSS z jedného zdroja, z FER lieku Kesimpta. Náklady na monitoring pacienta zahŕňajú aj náklady na MRI. Vo FER Kesimpta sa uvádza, že náklady na MRI pri monitoringu pacientov v základnom scenári neuvažujú, keďže v nákladoch na manažment zdravotných stavov v závislosti od EDSS je zahrnuté MRI, čím by dochádzalo k *double counting*-u (dvojitému započítavaniu). V modeli sme odstránili náklady na MRI pri monitoringu pacienta v súvislosti s liečbou. Uvedená zmena má zanedbateľný vplyv na vážený ICUR.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na liečbu AE. Model sme nastavili tak, aby počítal s nákladmi súvisiacimi s liečbou AE. Ako zdroj nákladov sme použili FER lieku Kesimpta (ID 25708).

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli neaplikoval korekciu na nespotrebované balenia liekov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. NIHO považuje vo všeobecnosti za potrebné vo FEM uvažovať s nákladmi na nespotrebované časti balení liekov. Nastavenie akceptujeme, keďže hodnotená intervencia sa užíva intravenózne v konštantnej jednorazovej dávke 600 mg.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model dodaný DR v rámci žiadosti. Reportujeme výsledky pre každý komparátor zvlášť, z dôvodu neakceptovania porovnania hodnotenej intervencie OKR voči terapeutickému mixu. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 8 a Tabuľka 9). Z analýzy CUA vyplýva, že OKR je v základnom scenári nákladovo efektívny voči každému komparátoru pri prahovej hodnote 60,6-tisíc €/QALY¹⁵.

¹⁵ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 8: výsledky základného scenára predloženého DR (CUA, EDSS do 4)

Výsledky	OKR	TER	IFN (SC)	IFN (IM)	GLA	DMF
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■	■	■
QALY						
RRMS	■	■	■	■	■	■
SPSM	■	■	■	■	■	■
Zníženie kvôli relapsom	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli AE	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady						
RRMS						
DMT	■	■	■	■	■	■
Administrácia a monitoring	■	■	■	■	■	■
Manažment stavu	■	■	■	■	■	■
AE	■	■	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■	■	■
SPMS						
Manažment stavu	■	■	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
OKR vs.						
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		■	■	■	■	■

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

Tabuľka 9: výsledky základného scenára predloženého DR (CUA, EDSS 5; CMA)

Výsledky	OKR (CUA)	BSC (CUA)	OKR (CMA)	OFA (CMA)
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
QALY				
RRMS	■	■	-	-
SPSM	■	■	-	-
Zníženie kvôli relapsom	■	■	-	-
zníženie kvôli AE	■	■	-	-
spolu	■	■	-	-
Náklady				
RRMS				
DMT	■	■	■	■
Administrácia a monitoring	■	■	■	■
Manažment stavu	■	■	■	■
AE	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■
SPMS				
Manažment stavu	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
	OKR vs.		OKR vs.	
Inkrementálne QALY		■	-	-
Inkrementálne náklady		■		■
ICUR (€/QALY)		■	-	-

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuliek nižšie, OKR dosahuje ICUR voči DMF na úrovni 79-tisíc €/QALY, voči TER 74-tisíc €/QALY a inkrementálne náklady voči OFA na úrovni ■-tisíc €, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre CUA porovnanie so všetkými komparátormi je 60,6-tisíc €/QALY).

Aby liek Ocrevus bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■€, čo predstavuje zľavu ■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu ■% voči požadovanej úhrade vo výške ■€.

Tabuľka 10: výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (CUA, EDSS do 4)

Výsledky	OKR	TER	IFN (SC)	IFN (IM)	GLA	DMF
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■	■	■
QALY						
RRMS	■	■	■	■	■	■
SPSM	■	■	■	■	■	■
Zníženie kvôli relapsom	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli AE	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
Náklady						
RRMS						
DMT	■	■	■	■	■	■
Administrácia a monitoring	■	■	■	■	■	■
Manažment stavu	■	■	■	■	■	■
AE	■	■	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■	■	■
SPMS						
Manažment stavu	■	■	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■
OKR vs.						
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		74 120	53 005	45 559	50 466	79 128

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

Tabuľka 11: výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO (CUA, EDSS 5; CMA)

Výsledky	OKR (CUA)	BSC (CUA)	OKR (CMA)	OFA (CMA)
Roky života (nediskontované)	■	■	■	■
QALY				
RRMS	■	■	-	-
SPSM	■	■	-	-
Zníženie kvôli relapsom	■	■	-	-
zníženie kvôli AE	■	■	-	-
spolu	■	■	-	-
Náklady				
RRMS				
DMT	■	■	■	■
Administrácia a monitoring	■	■	■	■
Manažment stavu	■	■	■	■
AE	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■
SPMS				
Manažment stavu	■	■	■	■
Relapsy	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
			OKR vs.	
Inkrementálne QALY		■	-	-
Inkrementálne náklady		■		■
ICUR (€/QALY)		47 942	-	-

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 12: 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 nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Pravdepodobnosti prerušenia liečby použité DR v modeli sa nám nepodarilo overiť.** DR cituje NMA, ktorá nefiguruje v zozname použitej literatúry. Hodnoty použité DR v základnom scenári sme porovnali s hodnotami použitými pri konaní lieku Kesimpta, pričom nastavenie DR je menej konzervatívne. Naopak, porovnaním údajov o prerušení lieku Kesimpta v Českej republike je nastavenie DR konzervatívne. Uvedené nastavenie predstavuje neistotu, ktorá môže mať pozitívny alebo aj negatívny charakter.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Vzhľadom na zmenovú žiadosť NIHO hodnotilo dopad na rozpočet pre rozšírenie indikačného obmedzenia o liečbu pacientov v prvej línii. NIHO nehodnotilo dopad zmeny úhrady v druhej línii liečby, ktorá je hrazená v zmysle platného indikačného obmedzenia. DR odvodený počet pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v rámci žiadosti o rozšírenie IO nedostatočne vysvetlil spôsob odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus. Vyzvali sme DR formou mailovej komunikácie, aby aktualizoval a vysvetlil metodiku odvodenia počtu pacientov. DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť predložil aktualizovaný model dopadu na rozpočet (BIM, z angl. budget impact model) a poskytol predpoklady použité pri odvodení počtu pacientov. Model dodaný v rámci mailovej komunikácie považujeme za základný scenár DR.
- Počet pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus s EDSS ≤ 4 **neakceptujeme**. DR síce uviedol viaceré predpoklady použité k odvodu počtu pacientov, no použitý výpočet nevysvetlil. Odvodili sme populáciu pacientov na základe predpokladov dodaných DR v rámci mailovej komunikácie.
- Počet pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus s EDSS 4 – 5 **akceptujeme s neistotou**. DR odhaduje ■ pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus v prvej línii s EDSS 4 – 5. Odhad DR akceptujeme vzhľadom na nedostatok dát vhodných na odvodenie počtu pacientov a fakt, že hodnota bola prekonzultovaná s hlavným odborníkom MZ SR v odbore neurológia. Nastavenie je však spojené s neistotou, keďže DR nevysvetlil metodiku odvodenia.
- DR odhadovanú penetráciu trhu **neakceptujeme**. DR predpokladá postupný nárast penetrácie trhu zo súčasných ■ % na ■ % v roku 2029. Odhadovanú penetráciu trhu **neakceptujeme**, keďže sa týka celého počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus, aj v indikáciách v súčasnosti zaradených do ZKL. Vzhľadom na dostupnosť lieku Kesimpta s porovnateľnou klinickou účinnosťou predpokladáme porovnateľnú penetráciu trhu oboch liekov (spolu odhadujeme 80 %). V prvej línii je navyše dostupných viacero liečiv, u ktorých predpokladáme znižovanie zastúpenia na trhu. Na základe týchto predpokladov odhadujeme penetráciu trhu na úrovni 30 % v prvý rok, 35 % v druhý rok a 40 % v nasledujúce roky.
- Nepredpokladáme, že v súčasnosti sú pacienti vhodní na liečbu liekom Ocrevus a nie sú liečení inou intervenciou. Nepredpokladáme preto pacientov v PSVL. Pri odvodení počtu PBVL sme postupovali nasledovne:
 - DR podľa analýzy dát z NCZI vykonanej spoločnosťou Altamira uvádza, že ročne nastúpi na liečbu DMT v priemere ■ novodiagnostikovaných pacientov. Na tento počet pacientov sme aplikovali penetráciu trhu, čím sme získali výsledný počet novodiagnostikovaných pacientov liečených liekom Ocrevus.
 - Pacienti liečení v prvej línii liečby môžu prejsť na liečbu iným liekom dostupným v rámci prvej línie. Podľa v súčasnosti platného IO lieku Ocrevus, je liečba v prvej línii zložená až z dvoch liečiv. Preto predpokladáme, že pacienti liečení v prvej línii jedným liečivom, môžu v rámci hodnotenej indikácie prejsť na liečbu liekom Ocrevus. DR uvádza, že k 6/2024 bolo liečených ■ pacientov DMT. Aplikovaním percentuálneho podielu intervencií používaných v prvej línii (ktorý sme vypočítali na základe dát dodaných DR) a váženého priemeru ročných mier ukončenia liečby sme vypočítali počet pacientov, ktorí zmenia liečbu v rámci prvej línie za rok. V tejto skupine pacientov predpokladáme rovnakú penetráciu trhu ako v prípade novodiagnostikovaných pacientov. Pri odvodení počtu pacientov liečených druhým liečivom v prvej línii sme aplikovali viacero zjednodušujúcich predpokladov, ktoré zvyšujú **neistotou spojenú s odhadom dopadu na rozpočet**.
 - Predpokladali sme konštantný počet pacientov liečených DMT v prvej línii. Čo znamená, že počet liečených pacientov, ktorí ukončujú liečbu prvým liekom v rámci 1L sa znižuje, keď pacienti začínajú liečbu druhým liekom v rámci 1L. Predpokladáme, že

v budúcnosti bude menej pacientov vhodných na zmenu liečby na liek Ocrevus, preto predpokladáme meniaci sa počet vhodných pacientov.

- Do výpočtu sme nezahrnuli podiel pacientov liečených prvým alebo druhým liekom v prvej línii vzhľadom na nedostatok údajov. Tento predpoklad môže nadhodnocovať počet vhodných pacientov.
- Celkový počet pacientov liečených liekom Ocrevus v NIHO nastavení je rovný súčtu týchto dvoch populácií v rámci PBVL (Tabuľka 13).

Tabuľka 13 Odvodenie populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus podľa NIHO

PBVL					
Novodiagnostikovaní pacienti začínajúci liečbu					
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Novodiagnostikovaní pacienti začínajúci liečbu	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu	30 %	35 %	40 %	40 %	40 %
Počet novodiagnostikovaných pacientov na liečbe liekom Ocrevus (A)	■	■	■	■	■
Pacienti liečení druhým liečivom prvej línie	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu	30 %	35 %	40 %	40 %	40 %
Počet pacientov liečených liekom Ocrevus po zmene liečiva v rámci 1L (B)	■	■	■	■	■
Celkový počet liečených pacientov (A+B)	186	213	239	235	231

Ďalšie zmeny, ktoré sme v BIM vykonali:

- Predpokladáme dátum zaradenia Ocrevus v 1. línii SM od 02/2025.
- **Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na následnú liečbu do analýzy dopadu na rozpočet. V BIM sme odstránili následnú líniu liečby v súlade s nastavením FEM, viac v časti 5.1.7. Vzhľadom na nedostatok údajov o následnej liečbe po ukončení liečby liekom Ocrevus nepovažujeme jej zahrnutie do modelu za plauzibilné.
- **Neakceptujeme** v čase sa meniace zastúpenie jednotlivých režimov v nahrádzanej liečbe. Nastavili sme v modeli konštantné zastúpenie režimov v nahrádzanej liečbe podľa odhadov z roku 2024. Zároveň DR nevysvetlil dostatočne predpoklady použité k odvodeniu meniaceho sa zastúpenia jednotlivých režimov. Zloženie nahrádzanej liečby vyjadruje, čím by sa pacient liečil, keby nedošlo k zmene IO. Aplikácia v čase sa meniaceho zloženia nahrádzanej liečby by zvyšovala neistotou modelovania.
- **Neakceptujeme** náklady za lieky zahrnuté do modelu z neaktuálneho ZKL. V BIM sme aktualizovali náklady za jednotlivé lieky podľa aktuálne platného ZKL [11] v súlade s nastavením FEM.
- **Neakceptujeme** výšku úhrady za liek Kesimpta zo ZKL. Do modelu sme implementovali úhradu podľa platnej MEA zmluvy v súlade s nastavením FEM.
- **DR modeluje aj vplyv zmeny úhrady za liek Ocrevus v indikáciách, ktoré sú už zaradené do ZKL. Analýza dopadu na rozpočet zmeny úhrady v kategorizovaných indikáciách však nebola predmetom NIHO hodnotenia.**

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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

	2025	2026	2027	2028	2029
Pacienti začínajúci liečbu liekom Ocrevus v 1L (EDSS ≤4)	■	■	■	■	■
Pacienti začínajúci liečbu liekom Ocrevus v 1L (EDSS 4-5)	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Náklady na Ocrevus pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na Ocrevus pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Pacienti začínajúci liečbu liekom Ocrevus v 1L (EDSS ≤4)	■	■	■
Pacienti začínajúci liečbu liekom Ocrevus v 1L (EDSS 4-5)	■	■	■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na Ocrevus pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na Ocrevus pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

OKR preukázal prínos v ukazovateľoch ARR a CDP 3 v porovnaní s IFN na základe výsledkov klinických štúdií OPERA I a OPERA II. OKR preukázal prínos voči komparátorom TER, GLA a DMF. Liečba OKR nepreukázala prínos v ukazovateľoch účinnosti voči OFA v NMA2. Pri liečbe intervenciou OKR bolo hlásených viac reakcií súvisiacich s podaním infúzie v porovnaní s komparátorom IFN. Výskyt nežiaducich udalostí bol inak porovnateľný medzi ramenami štúdie. DR neposkytol porovnanie komparatívnej bezpečnosti OKR voči ostatným komparátorom.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Rozšírenie IO lieku Ocrevus zvýši odborníkom z klinickej praxe možnosti liečby pacientov so SM v prvej línii.

Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Liek Ocrevus sa po titračnej fáze užíva vo forme intravenózne infúzie raz za 6 mesiacov. Spôsob užívania jednotlivých komparátorov sa medzi sebou líši. Komparátor OFA sa užíva vo forme subkutánnej injekcie, pričom po titračnej fáze sa užíva každý mesiac. GLA sa užíva vo forma subkutánnej injekcie jedenkrát denne. DMF a TER sa užíva per orálne jedenkrát denne. IFN sa v závislosti od formy užíva subkutánne (3x týždenne) alebo intravenózne (1x týždenne) [9, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Pred podaním OKR sa musí pacientom podať premedikácia, aby sa znížil výskyt a závažnosť IRR. Pacientom sa podáva:

- 100 mg metylprednizolónu (alebo ekvivalentu) sa podá intravenózne približne 30 minút pred každou infúziou;
- antihistaminikum sa podá približne 30 - 60 minút pred každou infúziou;

Okrem toho sa tiež môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) podaným približne 30 - 60 minút pred každou infúziou [9].

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu OKR majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou neurologických ochorení a ktorí majú prístup k vhodnej podpornej liečbe na zvládnutie ťažkých reakcií, akými sú závažné reakcie súvisiace s infúziou [9].

Hradená liečba sa môže podľa návrhu IO 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, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava [4].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme nedostali vstup patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme relevantný vplyv zmeny IO lieku Ocrevus na rovnosť v prístupe.

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

Negatívny vplyv liečby OKR na prácu a každodenný život pacienta vzhľadom na spôsob dávkovania (2x ročne) považujeme za nízky.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neidentifikovali sme relevantný vplyv komunikácie doktor-pacient na zmenu IO lieku Ocrevus.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Je potrebné vyhnúť sa liečbe OKR počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre matku neprevažuje možné riziko pre plod [9].

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Ing. Martin Schoeller, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: MS je prvým autorom hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

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

Schoeller M., Královič N.: Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL86; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] Klímová, E. Sclerosis multiplex a autoimunitné ochorenia. *Neurologie pro prax*, 5, 2005. Dostupné online dňa 19.8.2024 na odkaze: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2005/05/08.pdf>.
- [2] Donáth, V. Prvé príznaky sclerosis multiplex a význam včasnej liečby. *Via pract.*, 2017, 14(5): 240–242. Dostupné online dňa 19.8.2024 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/a5f336758b132facbac3e772647d4869.pdf>
- [3] Lublin, F. D., Reingols, S. C., Cohen, J. A. a kol. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
- [4] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Ocrevus. ID konania 28950. Dostupné dňa 19.8.2024 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28950>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [5] Taan, M., Ahmad, F. A., Ercksousi, M. K. a kol. Risk Factors Associated with Multiple Sclerosis: A Case-Control Study in Damascus, Syria. *Mult Scler Int*. 2021; 2021: 8147451. doi: 10.1155/2021/8147451
- [6] Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F. a kol. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- [7] Klímová, E. Sclerosis multiplex – informácie pre prax. *Via pract.*, 2006, roč. 3 (5): 249–255. Dostupné online dňa 20.8.2024 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/17026>
- [8] Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J. a kol.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018, Vol. 24(2) 96–120. DOI: 10.1177/1352458517751049
- [9] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ocrevus. Dostupné online dňa 21.8.2024 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_sk.pdf
- [10] EMA; Ocrevus Assessment history. Dostupné online dňa 21.8.2024 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus#assessment-history>
- [11] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2024 – 30.9.2024. Dostupné online na odkaze: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202409>
- [12] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné online dňa 21.8.2024 na odkaze: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- [13] Samjoo, I. A., Worthington, E., Drudge, C. a kol. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020 Dec;9(18):1255-1274. doi: 10.2217/ce-2020-0122.
- [14] OPS FE, MZ SR. Hodnotiaca správa lieku Ocrevus. Dostupné online dňa 21.8.2024 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/49135>
- [15] ClinicalTrials.gov; A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. Dostupné online dňa 4.9.2024 na odkaze: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01247324?term=NCT01247324&rank=1&tab=table>
- [16] ClinicalTrials.gov; A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. Dostupné online dňa 4.9.2024 na odkaze: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01412333?term=NCT01412333&rank=1>
- [17] Samjoo, I. A., Drudge, C., Walsh, S. a kol. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ce-2023-0016. DOI: 10.57264/ce-2023-0016
- [18] Hauser, S. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- [19] CADTH, Clinical Review Report, OCRELIZUMAB (OCREVUS). Dostupné online dňa 4.9.2024 na odkaze: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0519_Ocrevus_RMS_CL_Report.pdf
- [20] Hauser SL, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 2022. P 326
- [21] ŠU SR; Úmrtnostné tabuľky. Dostupné online dňa 19.9.2024 na odkaze: https://slovak.statistics.sk/wps/wcm/connect/0810aab1-9c47-4b87-9299-d40351cf49f6/Umrtnostne_tabulky_SR_1996-2023.zip?MOD=AJPERES&CVID=p06ydRD&CVID=p06ydRD&CVID=p06ydRD&CVID=p06ydRD&CVID=o-.8A9Z&CVID=o-.8A9Z&CVID=o-.8A9Z
- [22] NICE; Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostupné online na odkaze: https://www-nice-org-uk.translate.goog/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=sk&_x_tr_hl=sk&_x_tr_pto=sc

- [23] Orme, M., Kerrigan, J., Tyas, D. a kol. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 2007;10(1):54-60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.
- [24] 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.
- [25] Gudesblatt, M., Bumstead, B., Buhse, M. a kol. De-escalation of Disease-Modifying Therapy for People with Multiple Sclerosis Due to Safety Considerations: Characterizing 1-Year Outcomes in 25 People Who Switched from Ocrelizumab to Diroximel Fumarate. *Adv Ther*. 2024 3059-3075. doi: 10.1007/s12325-024-02902-0.
- [26] DR. FER lieku Kesimpta. Dostupná online dňa 19.9.2024 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/35956>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kesimpta. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_sk.pdf
- [28] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Copaxone. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=828223&dok_sec=bd144e7ebd10cfbda4a1737c182bf686
- [29] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=833672&dok_sec=607ee7eebba7c6e54250328b2fbf9b70
- [30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Aubagio. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_sk.pdf
- [31] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Avonex. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/avonex-epar-product-information_sk.pdf
- [32] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Rebif 44. Dostupné online dňa 20.9.2024 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/rebif-epar-product-information_sk.pdf

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva okrelizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty žiadosti o súčinnosť a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 11.09.2024	Dátum odpovede: 20.09.2024	
Žiadame aktualizovať predikciu liečených pacientov vzhľadom na vypracovanie k 6/2023.	DR predložil aktualizovaný model dopadu na rozpočet a počet liečených pacientov.	Odpoveď akceptujeme.
Žiadame o vysvetlenie metodiky odhadu počtu pacientov liečených liekom Ocrevus podľa navrhovaného IO (nad rámec súčasného znenia IO).	DR uviedol viaceré predpoklady a zdroje údajov použitých k odvodeniu počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Ocrevus.	Odpoveď neakceptujeme. DR síce uviedol viaceré zdroje údajov a použité predpoklady, no výpočet počtu pacientov podľa DR nepovažujeme za dostatočne vysvetlený. V BIA sme odvodili populáciu pacientov vhodných na liečbu za použitia predpokladov DR.
Žiadame o poskytnutie všetkých predpokladov použitých pri odhade populácie pacientov a konzultovaných s hlavným odborníkom MZ SR v odbore neurológia.		
Žiadame o vysvetlenie spôsobu rozdelenia zastúpenia terapií vo včasnej fáze liečby a v druhej línii liečby.	DR na základe IO vysvetlil rozdelenie jednotlivých režimov do prvej a druhej línie liečby a použité predpoklady.	Odpoveď akceptujeme.
Žiadame o špecifikovanie údajov na základe ktorých sa odvodil nárast RMS trhu.	DR vysvetlil, že nárast zodpovedá počtu novodiagnostikovaných pacientov podľa dát od spoločnosti Altamira. DR zároveň validoval dáta s odborníkmi z SM centier.	Odpoveď akceptujeme.