

# Liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

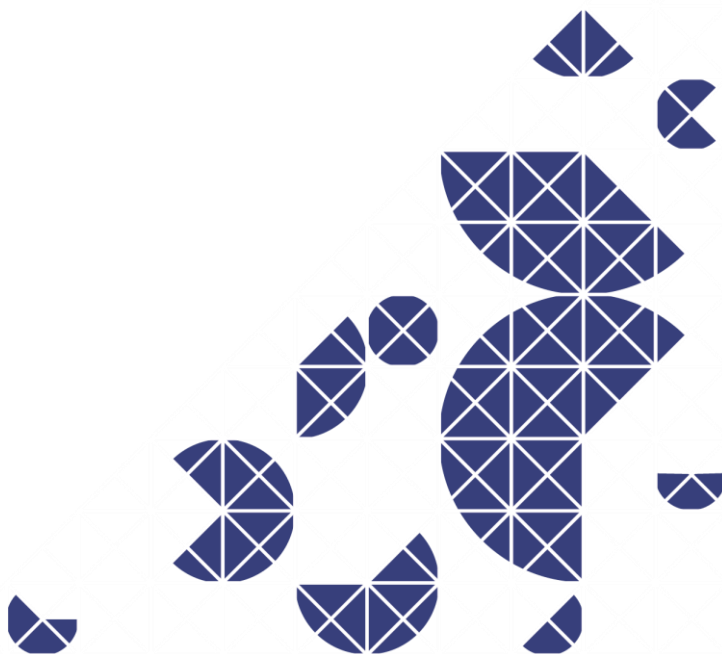
**Číslo žiadosti:**  
35572

**ATC skupina:**  
L04AG16

**ŠÚKL kód:**  
5244E

**Publikované dňa:**  
10.03.2025

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



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

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

### **Zodpovedný za obsah:**

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

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

Hodnotenie: L143

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	5
Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	10
1. Predmet hodnotenia .....	11
1.1. Výskumné otázky .....	11
1.2. Inklúzne kritériá .....	11
2. Metóda .....	14
2.1. Výskumné podotázky .....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	15
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	19
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	20
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	23
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	24
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	24
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	25
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	30
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti .....	30
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti .....	31
4.3. Výsledky účinnosti .....	36
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	39
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	40
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	42
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	46
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti .....	46
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	46
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	61
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	62
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	64
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet .....	64
6.2. Základný scenár predložený DR .....	64
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	67
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	70
7.1. Etická analýza .....	70
7.2. Organizačné aspekty .....	71
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	71
8. Zdroje .....	74
9. Apendix .....	78
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	78
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	78
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	81
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	85
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	86

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	11
Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA .....	19
Tabuľka 3: Zastúpenie jednotlivých liečiv/liečob v rámci SoC u refraktérnych pacientov s gMG podľa DR – rok 2024 .....	23
Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých režimov a SoC v manažmente liečby refraktérnej formy gMG podľa DR .....	23
Tabuľka 5: Dávkovanie lieku Rystiggo podľa hmotnosti (dávka $\approx 7$ mg/kg) .....	24
Tabuľka 6: Prepočet navrhovanej neverejnej úhrady pre rok 2025 (DPH 5 %) .....	25
Tabuľka 7: Prehľad relevantnej klinickej štúdie .....	31
Tabuľka 8: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu MG0003 .....	35
Tabuľka 9: Podiel pacientov užívajúcich jednotlivé liečivá SoC v štúdiu MG0003 .....	35
Tabuľka 10: Výsledky pre ukazovateľ CFB v skóre MG-ADL v štúdiu MG0003 .....	36
Tabuľka 11: Výsledky NMA1 - CFB v skóre MG-ADL (primárna analýza) – model náhodných efektov .....	37
Tabuľka 12: Výsledky pre ukazovateľ zníženie skóre MG-ADL o $\geq 2$ body v štúdiu MG0003 .....	37
Tabuľka 13: Výsledky NMA1 – MG-ADL odpoveď na liečbu (primárna analýza – refraktérna populácia) – model náhodných efektov .....	38
Tabuľka 14: Výsledky kvality života zo štúdie MG0003 .....	39
Tabuľka 15: Prehľad relevantných klinických štúdií pre hodnotenie bezpečnosti .....	39
Tabuľka 16: Výskyt TEAE v klinickej štúdiu MG0003 .....	41
Tabuľka 17: Charakteristiky pacientov použité vo FEM .....	48
Tabuľka 18: Pomery rizík úmrtia pri užívaní kortikosteroidov .....	49
Tabuľka 19: Miery odpovedí na liečbu .....	50
Tabuľka 20: Ročné miery klinických udalostí v jednotlivých ZS .....	52
Tabuľka 21: ROZA – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu .....	53
Tabuľka 22: ROZA – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu .....	53
Tabuľka 23: ECU – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu .....	53
Tabuľka 24: ECU – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu .....	54
Tabuľka 25: EFGA – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu .....	54
Tabuľka 26: EFGA – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu .....	54
Tabuľka 27: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	54
Tabuľka 28: Jednotkové náklady na lieky podľa DR .....	56
Tabuľka 29: Jednotkové náklady na lieky podľa NIHO .....	57
Tabuľka 30: Náklady na podanie liečby .....	58
Tabuľka 31: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti za rok pre ZS odpovede a nekontrolovaný ZS .....	58
Tabuľka 32: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov počas exacerbácie .....	59
Tabuľka 33: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov počas MK .....	59
Tabuľka 34: Percentuálny podiel jednotlivých liečiv SoC a ich náklady .....	60
Tabuľka 35: výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení .....	62
Tabuľka 36: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	62
Tabuľka 37: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu v roku 2022 podľa DR. ....	65
Tabuľka 38: Predikcia medziročného nárastu počtu pacientov vhodných na liečbu .....	65
Tabuľka 39: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na plávajúce roky. ....	65
Tabuľka 40: Miera odpovede na liečbu a čas hodnotenia odpovede .....	66
Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	66
Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	66
Tabuľka 43: Odhadovaný počet PSVL pacientov podľa NIHO. ....	68
Tabuľka 44: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na 12-mesačné obdobia. ....	68
Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	69
Tabuľka 46: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	69

## Obrázky

Obrázok 1: Grafické porovnanie fungovania nervovosvalovej platničky u zdravého človeka a človeka s ochorením MG .....	18
Obrázok 2: Dizajn štúdie MG0003 a štúdií OLE MG0004 a MG0007 .....	32
Obrázok 3: Sieť primárnej analýzy pre ukazovateľ odpovedí podľa MG-ADL skóre .....	33
Obrázok 4: Zmena v MG-ADL skóre voči východiskovej hodnote v čase v štúdiu MG0003.....	37
Obrázok 5: Miera odpovede na liečbu na základe MG-ADL skóre v štúdiu MG0003.....	38
Obrázok 6: Prehľad percentuálneho výskytu TEAE podľa liečebného cyklu .....	41
Obrázok 7: Štruktúra farmako-ekonomického modelu .....	47

## Použité skratky

AChEI	inhibítory acetylcholinesterázy
Ach	acetylcholín
AChE	acetylcholinesteráza
AChR	acetylcholinový receptor
AChR-Ab+	Acetylcholine Receptor Antibody positive – pozitívni na protilátky proti AChR
AE	adverse events – nežiaduce udalosti
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CDA	Canada's Drug Agency – Kanadská lieková agentúra
CfB	change from baseline – zmena od východiskovej hodnoty
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use – Výbor EMA pre lieky na humánne použitie
CI	confidence interval – konfidenčný interval
CMA	Cost Minimization Analysis – analýza minimalizácie nákladov
CrI	credible interval – interval kredibility
CUA	cost-utility analysis – analýza užitočnosti nákladov
DR	držiteľ registrácie
EAG	External Assessment Group – Externá hodnotiaci skupina
ECU	ekulizumab
EMG	elektromyografia
EPP	end plate potential – potenciál koncovej platničky
EXC	exacerbácia
FcRN	neonatal fragment crystallizable receptor – neonatálny receptor kryštalizovateľného fragmentu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
gMG	generalizovaná forma MG
IgG	imunoglobulín G
IO	indikačné obmedzenie
IS	imunosupresíva
IVIg	intravenózne podanie imunoglobulínu
LS	priemer najmenších štvorcov
MCID	minimal clinically important difference – minimálna klinicky významná zmena
MEA	managed entry agreement – dohoda o podmienkach vstupu do úhradového systému
MG	myasténia gravis
MK	myastenická kríza
MG-ADL	MG Activities of Daily Living – každodenné činnosti pri MG

MGFA	Myasthenia gravis foundation of America – Americká nadácia pre myasténiu gravis
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of life-15 revised – 15-položkový dotazník o kvalite života pacientov pri MG
MuSK	Muscle Specific Tyrosine Kinase – svalovo špecifická kináza
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta-analysis – sieťová metaanalýza
NMJ	neuromuscular junction – nervovosvalová platnička
NSI	nesteroidné imunosupresíva – non-steroid immunosuppressive
OLE	open label extension – otvorená predĺžená štúdia
OR	odds ratio – pomer šancí
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PLEX	plasma exchange – výmena plazmy
PP	prechodová pravdepodobnosť
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis Score – kvantitatívne skóre pri MG
ROZA	rozanolixizumab
SAZCH	Slovenská Aliancia Zriedkavých chorôb
SCIg	subkutánne podávanie imunoglobulínov
SD	standard deviation – štandardná odchýlka
ŠDTP	štandardný diagnosticko-terapeutický postup
SF	safety factor – bezpečnostný faktor
SPC	Summary of Product Characteristics – Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event – nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby
VAS	Visual Analogue Scale – vizuálno-analógová stupnica
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZS	zdravotný stav

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Rystiggo v indikácii prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK), **pokiaľ nebudú splnené obidve nasledujúce podmienky:**

- **Držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** za balenie na maximálne ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade ■■■ € a ■■■ % voči očakávanej oficiálnej úhrade uvedenej v ZKL (pri 5 % DPH) vo výške 9 419 €.
- **V zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota.** Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. požadujeme, aby v zmluve o podmienkach úhrady bola dohodnutá adekvátne dodatočná zľava (nad rámec ■■■ %), alebo iným vhodným spôsobom adresovaná táto extrémna neistota. Hlavným zdrojom extrémnej neistoty je nemodelovanie následnej liečby.

**Zároveň odporúčame ministerstvu, aby upravilo podmienky úhrady komparátorov k lieku Rystiggo – liekov Soliris a Vyvgart. Ak by bola nákladová efektívnosť lieku Rystiggo modelovaná voči NIHO odporúčanej nákladovo-efektívnej jednotkovej úhrade liekov Soliris a Vyvgart, liek Rystiggo by musel pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti poskytnúť výrazne vyššiu zľavu ako je zľava, ktorá je výsledkom tohto hodnotenia.** Lieky Soliris a Vyvgart boli predmetom minulých hodnotení NIHO č. 43A a č. 47. Z pohľadu NIHO nebola v predmetných konaniach dohodnutá nákladovo-efektívna úhrada za balenie lieku a dohodnuté podmienky boli v rozpore so závermi príslušných NIHO hodnotení.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Myasténia gravis (MG) je závažné nevyliciteľné neurologické ochorenie nervovo-svalového prenosu, vznikajúce na autoimunitnom podklade. MG patrí medzi zriedkavé ochorenia. Pri generalizovanej forme MG (gMG) sú postihnuté všetky svaly ovládané vôľou. Refraktérna gMG je definovaná ako MG, ktorej status je nezmenený alebo zhoršený po liečbe kortikosteroidmi a najmenej 2 ďalšími imunosupresívami, ktoré sa používajú v primeraných dávkach počas určitej doby, s pretrvávajúcimi symptómami alebo závažnými nežiaducimi udalosťami. MG je vysoko zaťažujúca pre pacientov, pretože vyžaduje liečbu kortikosteroidmi a imunosupresívami, ktorá so sebou prináša mnohé nežiaduce účinky. Taktiež vystavuje pacientov riziku život ohrozujúcej myastenickej krízy. Pacienti majú problémy s únavou, motorikou, sú odkázaní na pomoc najbližších, sú práceneschopní. Stabilizácia ochorenia by mohla viesť k návratu do bežného života s malými obmedzeniami. Hodnotená intervencia predstavuje pre refraktérnych pacientov novú liečebnú alternatívu prídavnej liečby k SoC. Pre subpopuláciu pacientov s pozitívnou na protilátky voči MuSK predstavuje jedinú liečebnú alternatívu prídavnej liečby.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **ROZA + SoC** = rozanolixizumab + štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care, SoC)
- Komparátormi sú režimy:
  - **ECU + SoC** = ekulizumab + SoC
  - **EFGA + SoC** = efgartigimod alfa + SoC

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Prídanie ROZA k SoC nepreukázalo prínos v liečbe refraktérnej MG voči žiadnemu z relevantných komparátorov. Pre účely hodnotenia považujeme prínos prídavnej liečby ROZA v porovnaní s prídavnou liečbou ECU/EFGA za podobný.** Priame porovnanie ROZA+SoC s relevantnými komparátormi nie je dostupné. Na základe výsledkov predloženej sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) dosahovalo prídanie ROZA k SoC ■■■■■ voči EFGA+SoC

a [redacted] voči ECU+SoC. [redacted]

- **DR nedodal komparatívne porovnanie ROZA+SoC voči EFGA+SoC/ECU+SoC v ukazovateli mortalita.**
- V predloženej NMA prídavná liečba ROZA v dávke približne 7 mg/kg k SoC [redacted] voči režimu EFGA+SoC a ECU+SoC štatisticky relevantný [redacted] **MG-ADL skóre** (každodenné činnosti pri MG, z angl. MG Activities of Daily Living). Prídavná liečba ROZA+SoC v porovnaní s EFGA+SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]). Liečba ROZA+SoC v porovnaní s ECU+SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]).
- Prídavná liečba ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg k SoC [redacted] **odpovede na liečbu** vyjadrenú ako OR (pomer šancí, z angl. odds ratio) v porovnaní s liečbou EFGA+SoC a ECU+SoC ([redacted]). Výsledky [redacted]. Porovnanie ROZA vs. EFGA [redacted].
- **DR nedodal komparatívne porovnanie kvality života ROZA+SoC voči relevantným komparátorom EFGA+SoC/ECU+SoC.** K dispozícii máme len porovnanie ROZA+SoC voči placebo (PLA) z klinickej štúdie MG0003, ktorá sledovala zmenu v kvalite života po 1 cykle liečby ROZA. Zlepšenie kvality života u pacientov užívajúcich ROZA+SoC voči PLA nebolo v klinickej štúdii MG0003 preukázané.
- **DR nedodal komparatívne porovnanie bezpečnosti ROZA+SoC voči relevantným komparátorom EFGA+SoC/ECU+SoC.** K dispozícii máme len porovnanie ROZA+SoC voči PLA z klinickej štúdie MG0003, ktorá sledovala bezpečnosť po 1 cykle liečby ROZA. V klinickej štúdii MG0003 bol pozorovaný vyšší výskyt TEAE (nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, z angl. Treatment-Emergent Adverse Event) a TEAE označených ako súvisiacich s liečbou v ramene ROZA v porovnaní s ramenom PLA (TEAE 81,3 % vs. 67,2 %; TEAE súvisiace s liečbou 50,0 % vs. 32,8 %). V ostatných ukazovateľoch bezpečnosti bola prídavná liečba ROZA porovnateľná s PLA.
- **Validitu NMA porovnávajúcu ROZA+SoC voči relevantným komparátorom považujeme za nízku.** NMA nedisponuje údajmi pre refraktérnu populáciu pre klinické štúdie zahrnuté do siete relevantnej pre toto hodnotenie. Validitu NMA znižuje aj heterogenita zahrnutých štúdií z pohľadu definície respondérov podľa skóre MG-ADL.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **ROZA pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol ROZA+SoC voči ECU+SoC ICUR vo výške 60,6-tisíc €/QALY. V porovnaní ROZA+SoC voči EFGA+SoC intervencia generuje prínos QALY ([redacted]) pri záporných inkrementálnych nákladoch ([redacted]), t. j. intervencia je šetriacou). Prahová hodnota pri danom nastavení bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. **Z dôvodu predpokladu podobného klinického prínosu hodnoteného liečiva ROZA a komparátorov sme v NIHO nastavení zvolili analýzu minimalizácie nákladov** (v angl. Cost-minimization Analysis, CMA).
- **V NIHO nastavení dosahuje ROZA rovnaké QALY ako ECU a EFGA a modelované inkrementálne náklady vo výške [redacted] € voči ECU a [redacted] € voči EFGA pri požadovanej úhrade. Aby bol liek Rystiggo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % voči DR požadovanej úhrade [redacted] € a [redacted] % voči očakávanej oficiálnej úhrade uvedenej v ZKL (pri 5 % DPH) vo výške 9 419 €.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nemodelovanie následnej liečby. Pacienti zotrvávajú v modeli dlhodobo bez liečby a DR tak nemodeluje veľkú časť prínosov a nákladov očakávaných v klinickej praxi. Ďalšie zdroje neistoty sú



neistota ohľadom modelovania dávkovacieho režimu EFGA a nezohľadnenie zvýšenej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

Úpravy s nezverejneným vplyvom bližšie popísané v časti 5 (zoraďené podľa poradia v texte):

- Vypíname mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Vypíname mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Čas hodnotenia odpovede nastavujeme pre ROZA, ECU aj EFGA na hodnotu 6 týždňov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Jednotkové náklady na balenia liekov pre komparátory ECU a EFGA upravujeme podľa príslušnej MEA (■ € v porovnaní voči EFGA, ■ € v porovnaní voči ECU).
- Odvodzujeme náklady na cyklus liečby ROZA a EFGA podľa hmotnosti z log-normálneho rozdelenia (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Nastavujeme pauzu medzi liečebnými cyklami EFGA podľa trvania pauzy v ramene ROZA (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- V prepočte nákladov na cyklus liečby ROZA vychádzame z priemerného ročného počtu podaných cyklov liečby 3,4 namiesto priemerného ročného počtu podaných infúzií 17,8 (■ v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liečbu liekom Rystiggo v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ €**, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. **Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ €**. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu pacientov, klinickej praxe pri podávaní liečob a času vyhodnotenia odpovede na liečbu.

#### **Poznámka**

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

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	30.10.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	31.10.2024
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	15.01.2025
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	10.03.2025
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	130 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasthenia gravis</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: G70.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK).</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozanolixizumab je hradený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre <math>\geq 3</math> z iných ako okulárnych symptómov, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo</li> <li>○ Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo</li> <li>○ Inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo</li> <li>○ u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.</li> </ul> </li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin a v Univerzitetnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Navrhované preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU).</li> </ul>
---	--

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>MeSH<sup>2</sup>: Myasthenia Gravis; Myasthenia Gravis, Generalized</p> <p><b>Rozanolixizumab (ROZA) + štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care, SoC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ROZA</b> je rekombinantná, humanizovaná monoklonálna protilátka proti neonatálnemu receptoru kryštalizovateľného fragmentu (FcRn). FcRn má úlohu v degradácii patogénnych protilátok voči AChR a MuSK tak, že naviazaním na tieto protilátky predlžuje ich životnosť. ROZA má naviazaním na FcRn blokovat' naviazanie patogénnych protilátok, čím má zvyšovať ich degradáciu a znižovať ich hladinu v tele.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podáva sa 1 dávka týždenne podľa hmotnosti počas 6 týždňov. Ide o injekčný roztok v sile 140 mg/ml určený na subkutánne podanie infúziou. Pacientom s hmotnosťou <math>\geq 35</math> až <math>&lt; 50</math> kg sa podáva 280 mg (2 ml), <math>\geq 50</math> až <math>&lt; 70</math> kg sa podáva 420 mg (3 ml), <math>\geq 70</math> až <math>&lt; 100</math> kg sa podáva 560 mg (4 ml) a pacientom s hmotnosťou <math>\geq 100</math> kg sa podáva 840 mg (6 ml) raz za týždeň.</li> </ul> </li> <li>• <b>SoC</b> pozostáva z kombinácií týchto liečiv:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibitory acetylcholinesterázy – pyridostigmin/neostigmin</b>, používajú sa ako symptomatická liečba v prvej línii u všetkých pacientov.</li> <li>• <b>Kortikosteroidy</b> – kortikosteroidné imunosupresíva, používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími nesteroidnými imunosupresívami.</li> <li>• <b>Nesteroidné imunosupresíva</b> - používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Azatioprín</b></li> <li>○ <b>Cyklosporín</b></li> <li>○ <b>Cyklofosfamid</b></li> <li>○ <b>Mykofenolát mofetil</b></li> <li>○ <b>Metotrexát</b></li> <li>○ <b>Takrolimus</b></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>MeSH: Rozanolixizumab, Standard of care, Pyridostigmine Bromide, Neostigmine, Adrenal Cortex Hormones, Azathioprine, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Mycophenolic Acid, Methotrexate, Tacrolimus</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Ekulizumab + SoC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ekulizumab</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4k vyprodukovaná v bunkovej línii NS0 rekombinantnou DNA technológiou.</li> <li>• <b>SoC</b> pozostáva z kombinácie liečiv vymenovaných vyššie.</li> </ul> <p><b>Efgartigimod alfa + SoC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efgartigimod alfa</b> je Fc fragment odvodený od ľudského rekombinantného imunoglobulínu G1 (IgG1) produkovaného v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.</li> <li>• <b>SoC</b> pozostáva z kombinácie liečiv vymenovaných vyššie.</li> </ul> <p>MeSH: Standard of care, eculizumab, efgartigimod alfa</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Odpoveď na liečbu</b> vyhodnotená špecifickými dotazníkmi pre MG</li> </ul>

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

	<b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>3</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie (MG-QoL15r<sup>4</sup>)</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> [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.

<sup>4</sup> MG-QoL15r je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený pre pacientov s MG

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

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

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

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

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

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>5</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Na vypracovanie hodnotenia bolo použitých päť druhov dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach, hodnotenie NIHO č. 43A [16] a 47 [1] a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (KG a IP) a kontrolované supervízormi (FT, DK).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 15.01.2025.

V rámci zapojenia odborníkov sme 15.01.2025 oslovili vedúceho lekára Centra pre neuromuskulárne ochorenia a hlavného odborníka pre neurológiu. Do hodnotenia sa zapojil jeden z oslovených odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 09.01.2025, pričom bola úspešne kontaktovaná jedna organizácia – Slovenská aliancia zriedkavých chorôb (SAZCH). SAZCH žiadosť o vstup do NIHO hodnotenia sprostredkovala patientskej organizáciu Belasý motýľ (predtým Organizácia muskulárnych dystrofií), ktorá sa zapojila do hodnotenia.

## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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



### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1]

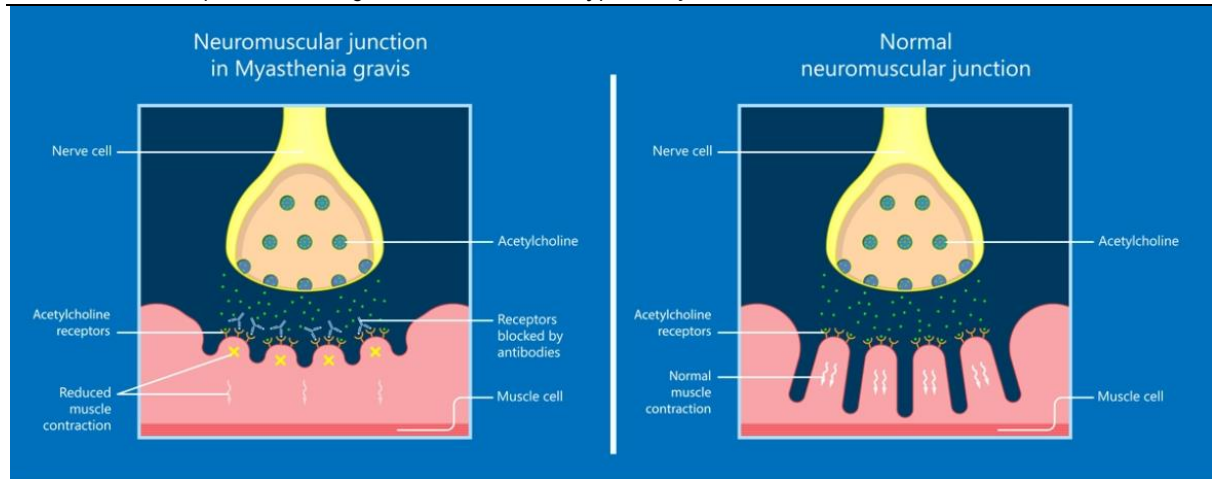
Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie prejavujúce sa ako fluktuujúca svalová slabosť a únava. Príznaky sa zhoršujú po námahe a v priebehu dňa a zlepšujú sa odpočinkom. Zhoršenie nastáva aj vplyvom tepla, stresu, infekcií a u žien potenciálne aj v menštruačnom období. Ako prvý príznak sa u 85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

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

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

Grafické porovnanie fungovania nervovosvalovej platničky u zdravého človeka a človeka s ochorením MG sumarizuje Obrázok 1. Prevalencia MG má stúpajúci trend, ročná mortalita naopak za posledné desaťročia výrazne klesla (z 30% na 3-10%) [2].

Obrázok 1: Grafické porovnanie fungovania nervovosvalovej platničky u zdravého človeka a človeka s ochorením MG



Zdroj: [3]

### Rizikové faktory ochorenia [1]

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

Riziko ochorenia zvyšujú faktory ako anamnéza iných autoimunitných ochorení (napr. reumatoidná artritída, lupus erythematosus), infekcie, lieky na maláriu, srdcové arytmie, rakovina, chirurgické zákroky, ochorenie štítnej žľazy [4]. Dôležitú úlohu zohrávajú aj abnormality týmusu u pacientov s protilátkami proti AChR [5].

Nepriaznivé prognostické faktory pre ďalší rozvoj ochorenia zahŕňajú:

- rýchly rozvoj ochorenia,
- myastenická kríza v priebehu 1. roku,
- významné komorbidity,
- prvé príznaky vo vyššom veku,
- tymóm,
- prítomnosť protilátok proti MuSK, titínu (štruktúrna súčasť kontraktilného aparátu svalového vlákna), ryanodinovému receptoru (iónový kanál, ktorý uvoľňuje vápnikové ióny, čím zohráva úlohu pri svalovej kontrakcii),
- zlá reakcia na inhibítory acetylcholinesterázy (AChEI),
- podanie nevhodných liečiv,
- oneskorená diagnostika [6].

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

### Závažnosť a symptómy

Postihnuté bývajú svaly:

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

- svaly končatín – častejšie je postihnutie svalov rúk než nôh a častejšie bývajú postihnuté proximálne svaly.

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

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

Pacienti, ktorí nereagujú adekvátne na liečbu prednizónom a aspoň 2 nesteroidnými imunosupresívami v maximálnej bezpečnej dávke po primeranej dobe, sa označujú ako refraktéri. [9]

Vstup pacientov:

Pacienti uvádzajú, že ochorenie MG má výrazný vplyv na kvalitu ich života. Pacienti ako prejavy ochorenia zmieňujú dvojité, rozmazané videnie, závraty, ťažkosti s očnými viečkami a svalmi na tvári, kvôli ochabnutým svalom na tvári nezrozumiteľná reč, neistý a zachrípnutý hlas, ťažkosti s prehĺtaním pri jedle, pití, pri slinách, problémy s dýchaním. Uvádzajú aj výraznú slabosť končatín, celkovú slabosť, problém prejsť aj na krátku vzdialenosť, problém pri starostlivosti o seba, pocit neustálej únavy, bolesti celého tela a z únavy časté bolenie hlavy. Uvedené prejavy spúšťajú u pacientov úzkosť a frustráciu, čo u niektorých vyvoláva depresiu.

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

### Klasifikácia MG

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

Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA

Trieda	Charakteristika
<b>I</b>	<b>Akákoľvek slabosť okohybných svalov</b> <b>Ostatné svaly sú bez postihnutia</b>
<b>II</b>	<b>Akákoľvek slabosť okohybných svalov</b> <b>Miernu slabosť iných než okohybných svalov</b>
IIa	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
IIb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly
<b>III</b>	<b>Akákoľvek slabosť okohybných svalov</b> <b>Stredná slabosť iných než okohybných svalov</b>
IIIa	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
IIIb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly
<b>IV</b>	<b>Akákoľvek slabosť okohybných svalov</b> <b>Výrazná slabosť iných než okohybných svalov</b>
IVa	Primárne postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly V menšej miere postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly
IVb	Primárne postihuje bulbárne a/alebo dýchacie svaly V menšej miere postihuje končatinové a/alebo axiálne svaly
<b>V</b>	<b>Stav vyžadujúci intubáciu, okrem použitia v rámci pooperačnej starostlivosti</b> <b>Použitie nazogastrickej sondy bez intubácie sa zaraďuje do IVb</b>

Zdroj: [8, 1]

Z pohľadu vplyvu ochorenia MG na denné fungovanie pacienta sa hodnotí aj tzv. **MG-ADL** skóre – skóre pre každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living). Skóre MD-AGL je odvodené z 8-

doménového dotazníka, ktorý hodnotí nasledujúce aspekty: rozprávanie, žuvanie, prehĺtanie, dýchanie, schopnosť čistiť si zuby alebo česať vlasy, schopnosť vstať zo stoličky, dvojité videnie a pokles očných viečok. Každá z otázok je hodnotená 0 - 3 bodmi, pričom 0 predstavuje normálnu schopnosť a 3 maximálne zhoršenie, čo dáva celkové skóre od 0 do 24 bodov. Vyššie skóre znamená väčšiu závažnosť ochorenia.

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

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

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

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie schválený štandardný diagnosticko-terapeutický postup (ŠDTP) MZ SR pre predmetné ochorenie, preto sa v rámci diagnostiky MG používajú medzinárodné odporúčania.

Podľa osloveného odborníka diagnostika ochorenia obvykle začína na ambulancii všeobecného lekára, niekedy očnému lekárovi alebo otorinolaryngológovi, ktorí odošlú pacienta k neurológovi na základe prejavov ochorenia. Neurológ ochorenie sám diagnostikuje a lieči alebo odosiela pacienta do špecializovanej neuromuskulárnej ambulancie. Diagnostika prebieha na základe klinického obrazu ochorenia, anamnézy, titru krvných protilátok a/alebo na základe výsledkov elektrofyziologických vyšetrení a/alebo pozitívneho výsledku farmakologického reparačného testu so syntetickým antigénom. Usudzujeme, že klinická prax na Slovensku v rámci diagnostiky je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami.

Vstup pacientov:

Združenie Belasý motýľ potvrdilo, že diagnostika ochorenia je v prvotných štádiách ochorenia náročná. Niektorým pacientom bola spočiatku určená nesprávna diagnóza (napr. tetanický syndróm alebo neuroborelióza). Pacienti uvádzajú, že cesta k diagnóze trvá niekoľko rokov (od 2 – 5 rokov).

## 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Cieľom terapie pri MG je dosiahnutie remisie ochorenia pri minimalizácii nežiaducich udalostí (AE – z angl. Adverse Events) z liečby. Pri vhodne zvolenej liečbe môžu pacienti dosiahnuť trvalú remisiu symptómov a plnú funkčnú kapacitu.

## Medzinárodné odporúčania - liečba

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016 [9] a aktualizácia z roku 2020 [10] pri pacientoch s MG odporúčajú nasledovnú liečbu:

- Súčasťou prvej línie terapie MG by mal byť pyridostigmín (**inhibitor acetylcholinesterázy**). Pyridostigmín je kategorizovaný v SR.
- V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu pyridostigmínom sa pridáva liečba imunosupresívami (IS) - **kortikosteroidmi** (prednizón) alebo **nesteroidnými imunosupresívami** (NSI – z angl. non-steroid immunosuppressive).
  - Prednizón sa podáva v jednorazovej dennej dávke (maximálne 1-1,2mg/kg) alebo jednej dávke obdeň (maximálne 1-1,5mg/kg). Je potrebné dávku na začiatku liečby titrovať a takisto pri vysadzovaní postupovať opatrne. Zlepšenie sa prejaví za niekoľko týždňov, ale plný účinok obvykle až po mesiacoch liečby. U niektorých pacientov je nevyhnutné pre udržanie klinického zlepšenia dlhodobé podávanie nízkej dávky prednizónu [11, 12].
  - Medzi NSI patria:
    - Azatioprin – odporúča sa ako prvá línia IS.
    - Cyklosporín – liečbu sprevádzajú závažné AE zároveň je liečba obmedzená liekovými interakciami.
    - Mykofenolát mofetil – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných odporúčaníach.
    - Metotrexát
    - Takrolimus – dostupné RCT nepodporujú použitie, napriek tomu sa bežne využíva v liečbe a odporúča sa v medzinárodných usmerneniach.

NSI by sa mali užívať, ak sú kortikosteroidy kontraindikované alebo pacient nereaguje na liečbu pozitívne. NSI v kombinácii s kortikosteroidmi sa odporúčajú, ak kortikosteroidy vedú k závažným AE, odpoveď na liečbu kortikosteroidmi je nedostatočná a nie je možné znížiť dávku kortikosteroidov kvôli relapsu (pridanie NSI ku kortikoidom umožní časom znížiť dávku, ide o tzv. steroid-šetriacu terapiu). V praxi existujú veľké rozdiely vo využití týchto látok, nakoľko je dostupnej málo literatúry, ktorá by ich porovnávala.

- **Intravenózný imunoglobulín (IVIg)** a **plazmaferéza** (odstraňovanie protilátok z krvi, teda aj tých, ktoré blokujú nervovosvalový prenos; PLEX, z angl. plasma exchange) – odporúčajú sa ako krátkodobá liečba u pacientov so život ohrozujúcimi príznakmi (napr. respiračná insuficiencia alebo dysfágia), pri príprave na operáciu u pacientov s výraznou bulbárnou dysfunkciou, pri potrebe rýchlej odpovede na liečbu, pri nedostatočnej odpovedi na inú liečbu, pred začiatkom liečby kortikosteroidmi (ako prevencia alebo minimalizácia exacerbácií). Výber medzi IVIg a PLEX závisí od individuálnych faktorov, považujú sa za rovnako účinné v liečbe gMG. PLEX sa pokladá za viac efektívnu liečbu pri pacientoch pozitívnych na protilátku MuSK. IVIg sa odporúča pri pacientoch s kontraindikovanými IS.
- **Tymektómia** (chirurgické odstránenie týmusu)
  - V neprítomnosti tymómov je možné vykonať tymektómiu, aby sa pacient vyhol užívaniu imunosupresívnej terapie (steroidnej alebo nesteroidnej) alebo aby sa znížila potrebná dávka alebo trvanie liečby, prípadne ak pacient nereaguje na imunosupresívnu terapiu alebo majú netolerovateľné AE. Vykonáva sa ako elektívny zákrok pri stabilizovanej MG. Je možné zväziť tymektómiu u detí s AChR-Ab+ gMG.
  - V prítomnosti tymómov je u všetkých pacientov odporúčaná tymektómia a následná liečba na základe histologických výsledkov. V prípade neúplnej resekcie by sa malo pristúpiť k rádioterapii alebo chemoterapii. Účelom takejto tymektómie je odstránenie nádoru a nemusí viesť k zlepšeniu symptómov.
  - U starých alebo multimorbídnych pacientov sa namiesto tymektómie môže zväziť rádioterapia, v prípade malých nádorov (ktoré sa nezväčšujú) môže stačiť sledovanie bez liečby.
  - U pacientov s generalizovanou MG bez detekovateľných protilátok voči AChR je možné zväziť tymektómiu, ak adekvátne nereagujú na imunosupresívnu terapiu, alebo majú voči nej netolerovateľnú toxicitu. Súčasné dôkazy nepodporujú indikáciu tymektómie u pacientov s protilátkami proti MuSK.
- **Rituximab** je odporúčaný ako prvá línia liečby u pacientov pozitívnych na protilátku voči MuSK, ktorí nereagujú na imunoterapiu, nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu.

## Myastenická kríza

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

- PLEX
- IVIg

## Refraktérni pacienti

Podľa vyššie zmieneného konsenzu odborníkov (International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2016) [9] a jeho aktualizácie z roku 2020 [10] sú odporúčania pre liečbu refraktérnych pacientov nasledovné:

- Chronicky užívaný IVIg je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Chronická PLEX je vhodná na liečbu refraktérnej MG;
- Cyklofosfamid je vhodný na liečbu refraktérnej MG;
- Rituximab má neistý účinok u pacientov s refraktérnou MG AChR-Ab+, zároveň považovaný za možnosť u pacientov, u ktorých zlyhala, príp. netolerujú liečbu IS;
- Ekulizumab (ECU) je vhodný na liečbu refraktérnej gMG AChR-Ab+ pacientov, zároveň dodávajú, že je potrebný výskum, ako dlho je potrebné danú liečbu užívať na dosiahnutie požadovaného efektu liečby. Liek Soliris s obsahom ECU je na Slovensku v indikácii refraktérna gMG kategorizovaný od 06/2024.

Podľa UpToDate sú 4 primárne terapeutické postupy na liečbu refraktérnej MG [13]:

- IVIg,
- Rituximab,
- ECU,
- Cyklofosfamid.

Nemecká spoločnosť pre neurológiu uvádza v guideline z roku 2023 [14] pre pacientov s refraktérnou MG pozitívnych na AChEI nasledujúce terapie:

- Liečbu glukokortikoidmi s prvou a druhou voľbou uvedenou nižšie
- Ako prvú voľbu uvádza:
  - inhibítory komplementu: ECU a ravulizumab. Ravulizumab je v EMA indikovaný ako doplnková terapia k štandardnej terapii dospelým pacientom na liečbu gMG, ktorí majú pozitívne protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR). V danej indikácii nie je v SR kategorizovaný.
  - Efgartigimod (EFGA) – antagonist a neonatálnych Fc receptorov, ktorý je v EMA indikovaný ako doplnok k štandardnej terapii na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR). Liek Vyvgart s obsahom EFGA je na Slovensku kategorizovaný v predmetnej indikácii od 08/2024.
  - Rituximab
  - Tymektómiu
- Ako druhú voľbu uvádza IVIg, PLEX, autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (AH SCT), bortezomib a cyklofosfamid. Bortezomib v danej indikácii nie je v registrovaný v EMA.

### 3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie je schválený štandardný diagnosticko-terapeutický postup MZ SR pre predmetné ochorenie, preto sa používajú medzinárodné odporúčania. Uvedenú skutočnosť potvrdil aj DR vo FER lieku Rystiggo [28]. DR vo FER zároveň predkladá aj prieskum medzi odborníkmi, ktorý špecifikuje liečbu u pacientov s refraktérnou gMG na Slovensku v roku 2024 a aj jej predikciu na nasledujúce roky. Prieskum DR liečbu refraktérnej gMG rozdeľuje na:

- SoC - zastúpenie jednotlivých liečiv/liečob v rámci SoC uvádza Tabuľka 3, pričom DR do SoC zahŕňa aj dlhodobé podávanie imunoglobulínov a PLEX.
- Novú cieleňú liečbu liečivami Ravulizumab, ECU alebo EFGA, ktoré predstavujú prídavnú liečbu k SoC a vytvárajú tak režimy Ravulizumab+SoC, Ekulizumab+SoC a EFGA+SoC.

Zastúpenie jednotlivých režimov a samotnej SoC v manažmente liečby refraktérnej formy gMG podľa prieskumu DR sumarizuje Tabuľka 4.

Diskusiu k jednotlivým liečivám na základe NIHO prieskumu o spotrebe uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Azatioprín – je kategorizovaný v SR. Z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) sme identifikovali spotrebu v diagnóze G70.0 [15].
- Cyklosporín – hradená liečba sa môže indikovať pri ťažkých autoimunitných chorobách. Z dát NCZI sme identifikovali spotrebu v diagnóze G70.0 [15].
- Mykofenolát mofetil – nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu. Z dát NCZI sme neidentifikovali spotrebu v diagnóze G70.0 [15].
- Metotrexát – je síce kategorizovaný v SR bez indikačného obmedzenia (IO), preskripčné obmedzenie však nezahŕňa NEU. Z dát NCZI sme neidentifikovali spotrebu v diagnóze G70.0 (MG) [15].
- Takrolimus – nie je kategorizovaný v SR pre túto indikáciu. Z dát NCZI sme neidentifikovali spotrebu v diagnóze G70.0 (MG) [15].

DR od roku 2025 predikuje významnú zmenu v liečbe pacientov s refraktérnou formou gMG, nakoľko je na Slovensku kategorizovaný od 08/2024 liek Vyvgart (účinná látka efgartigimod alfa) – NIHO hodnotenie č. 47 [1] a od 06/2024 liek Soliris (účinná látka ekulizumab) – NIHO hodnotenie č. 43A [16].

Tabuľka 3: Zastúpenie jednotlivých liečiv/liečob v rámci SoC u refraktérnych pacientov s gMG podľa DR – rok 2024

Liečivo/liečba	Zastúpenie
Kortikosteroidy	90,00 %
Azatioprín	75,00 %
Mykofenolát mofetil	0,00 %
Cyklosporín	6,25 %
Takrolimus	0,00 %
Metotrexát	0,00 %
Cyklofosfamid	8,75 %
Pyridostigmín	96,25 %
Neostigmín	2,50 %
Dlhodobá liečba IVlg	
Dlhodobá liečba SClg*	
Dlhodobá liečba PLEX	

\*subkutánne podávanie imunoglobulínov

Zdroj: [28]

Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých režimov a SoC v manažmente liečby refraktérnej formy gMG podľa DR

Liečivo	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Ekulizumab + SoC						
Efgartigimod + SoC						
Ravulizumab + SoC						
SoC						

Uvedené hodnoty sú váženým priemerom subpopulácií AChR-Ab+ a MuSK-Ab+, pričom subpopuláciu AChR-Ab+ tvorí ■ % pacientov a subpopuláciu MuSK-Ab+ ■ % pacientov.

Zdroj: [28]

Vstup pacientov k manažmentu a liečbe:

Združenie Belasý motýľ potvrdilo, že manažment a liečbu MG pacient rieši s neurológom. Zároveň je však nevyhnutná interakcia pacienta s inými špecialistami podľa pridružených zdravotných problémov vyplývajúcich z primárnej diagnózy MG. Združenie konkrétne zmieňuje gastroenterológa/hepatológa v prípade zhoršených pečenevých testov, endokrinológa v prípade tymeektómie, pneumológa v prípade respiračných ochorení/z dôvodu spirometrie, psychiatra v prípade depresie, očného lekára atď. Potrebne sú aj rehabilitácie.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

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

- Inhibitory acetylcholinesterázy (pyridostigmín),
- Kortikosteroidy (prednizón),
- NSI (azatioprín, mykofenolát mofetil, cyklosporín, cyklofosfamid, takrolimus, metotrexát),
- IVlg.

## Rozanolixizumab

Rystiggo (rozanolixizumab – ROZA) je rekombinantná, humanizovaná monoklonálna protilátka proti neonatálnemu receptoru kryštalizovateľného fragmentu (FcRn). FcRn má úlohu v degradácii patogénnych protilátok voči AchR a MuSK tak, že naviazaním na tieto protilátky predlžuje ich životnosť. ROZA má naviazaním na FcRn blokať naviazanie patogénnych protilátok, čím má zvyšovať ich degradáciu a znižovať tak ich hladinu v tele. Nižšia hladina protilátok voči AchR a MuSK má zlepšovať príznaky MG.

Rystiggo je injekčný roztok v sile 140 mg/ml určený na subkutánne podanie infúziou. Zvyčajne sa podáva do dolnej časti brucha pod pupkom. Podanie zabezpečuje zdravotnícky pracovník. Dávkovanie sa odvíja od telesnej hmotnosti pacienta (Tabuľka 5) a predstavuje dávku  $\approx 7$  mg/kg. Liečebný cyklus trvá 6 týždňov, kedy je počas každého týždňa podaná 1 dávka. Nasledujúce liečebné cykly sa podávajú podľa klinického stavu pacienta. Frekvencia liečebných cyklov sa preto môže líšiť v závislosti od pacienta. V rámci klinického skúšania mala väčšina pacientov medzi cyklami intervaly bez liečby trvajúce 4 – 13 týždňov [17]. Dávkovanie vo FER lieku Rystiggo je v súlade s dávkovaním podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC z angl. Summary of Product Characteristics). DR vo FER však navyše reportuje aj výsledky klinickej účinnosti a bezpečnosti pri dávke  $\approx 10$  mg/kg, čo bola dávka ROZA v jednom z intervenčných ramien pivotnej klinickej štúdie (viac v časti 4.2.1).

Tabuľka 5: Dávkovanie lieku Rystiggo podľa hmotnosti (dávka  $\approx 7$  mg/kg)

Telesná hmotnosť	$\geq 35$ až $< 50$ kg	$\geq 50$ až $< 70$ kg	70 až $< 100$ kg	$\geq 100$ kg
Týždenná dávka (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Týždenná dávka (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml

Zdroj: [17]

## SoC

Spotrebu pre jednotlivé liečivá sme v SR identifikovali pre:

- Pyridostigmín – inhibítor AChE, užívaný perorálne v dávke 120 mg – 1 200 mg denne, rozdelené na viacero dávok [18].
- Prednizón – kortikosteroid, užívaný perorálne v dávke 5 – 60 mg denne, obvykle sa užíva v jednej dennej dávke alebo obdeň [19].
- Azatioprin – nesteroidné imunosupresívum (antimetabolit purínu), užíva sa perorálne v dávke 1 – 3 mg/kg/deň [20].
- Cyklosporín – nesteroidné imunosupresívum (cyklický polypeptid), užíva sa perorálne v dávke 2-5 mg/kg/deň [21].
- Cyklofosfamid – cytostatikum, užívané v dávke 50 – 200 mg denne [22].
- IVIg – ľudský IgG, získaný z plazmy, odporúčaná dávka je 0,4 g/kg/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní pri akútnom stave Účinnok sa prejaví do 7-10 dní po prvom podaní a trvá 1-2 mesiace [23, 8]. Pri podávaní IVIg ako udržiavacej dávky je obvyklá dávka 0,4mg / kg ako jednorazová dávka každých 3-6 týždňov [24].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Registráciu lieku Rystiggo v indikácii gMG odporučil v 11/2023 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) [25]. Rystiggo bolo registrované na európskej úrovni 01/2024 [26]. Rystiggo má v indikácii MG orphan dezignáciu v EMA od 04/2020 pod číslom EU/3/20/2272 [27].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Rystiggo [17]:

Rystiggo je indikovaný ako prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK).

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Rystiggo nie je kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. DR vo FER uvádza, že v súčasnosti nie je liek Rystiggo hradený ako osobitný prípad úhrady podľa § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. [28]. Liek



Rystiggo nie je zdravotnými poisťovňami hrađený nad rámec kategorizácie [29, 30, 31]. V dátach z účtu poistenca NCZI nevidujeme spotrebu lieku Rystiggo za rok 2023 [15].

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

#### Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) aktuálne liek Rystiggo hodnotí, rozhodnutie o podmienkach úhrady nebolo k 03/2025 vydané [32]. K 02/2025 Agentúra NICE na svojej stránke publikovala tzv. „committee papers“ [55] a návrh finálneho hodnotenia [33]. Podľa návrhu finálneho hodnotenia agentúra NICE neodporúča hradenie lieku Rystiggo.

#### Česko

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) aktuálne hodnotí liek Rystiggo v správnom konaní pod spisovou značkou SUKLS337168/2024 [34].

#### Kanada

Kanadská lieková agentúra (CDA<sup>6</sup>, z angl. Canada's Drug Agency) aktuálne liek Rystiggo hodnotí [35]. V čase dokončovania hodnotenia v 03/2025 nebolo hodnotenie agentúry CDA zverejnené.

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární pri predpoklade 10 % DPH v roku 2024 je 9 867,10 € za balenie lieku Rystiggo 140 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x2 ml/280 mg (ŠUKL kód 5244E). Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny 8 453,46 €. DR žiada o spôsob úhrady lieku typu A (t. j. liek, ktorému je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia). DR navrhovaná neverejná úhrada zdravotnej poisťovne za balenie lieku je vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne pri 10 % DPH.

Vzhľadom na zmenu DPH na 5 % na lieky od 01/2025, uvádzame aj očakávanú maximálnu cenu lieku Rystiggo vo verejnej lekární pri 5 % DPH, čo zodpovedá očakávanej oficiálnej úhrade uvedenej v ZKL. Pre lepšiu prehľadnosť hodnoty uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prepočet navrhovanej neverejnej úhrady pre rok 2025 (DPH 5 %)

	Úradne určená cena lieku (€)	Maximálna cena lieku vo verejnej lekární (€)	DR navrhovaná neverejná úhrada (€)	Zľava DR
2024 (DPH 10 %)	8 453,46	9 867,10	■■■	■■■
2025 (DPH 5 %)	8 453,46	9 418,60	-	-

Zdroj: [28, NIHO prepočet]

#### Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Rozanolixizumab je hrađený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 3$  z iných ako okulárnych symptómov, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:

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

<sup>6</sup> Kedysi CADTH, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU).

Navrhované znenie IO predstavuje zúženie voči indikácii v SPC lieku Rystiggo, nakoľko SPC neobmedzuje použitie lieku len v prípade refraktérnosti, neobmedzuje použitie len u pacientov s definovaným štádiom MGFA a MG-ADL skóre a nešpecifikuje podmienku pre ukončenie liečby v prípade nedostatočnej odpovede. Navrhované IO navyše presne definuje, za akých podmienok možno pacienta považovať za refraktérneho.

Podľa osloveného odborníka nemá ROZA indikácie, v ktorých sa používa off label.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

**Za relevantné komparátory považujeme režimy ECU+SoC a EFGA+SoC v súlade s voľbou komparátorov podľa DR.** V tomto kontexte zloženie SoC definujeme ako kombináciu pozostávajúcu z inhibítora acetylcholinesterázy/kortikosteroidov(NSI). Nezahrnutie samostatnej liečby SoC a obzvlášť nezahrnutie SoC+IVIg medzi komparátory však považujeme za zdroj neistoty.

Charakteristiku ECU a EFGA, ktoré sa podávajú v kombinácii so SoC, uvádzame v nasledujúcom texte:

#### **ECU (Soliris)**

ECU je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4κ, ktorá sa viaže na proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. U pacientov s gMG dochádza k nekontrolovanej aktivácii terminálnej fázy komplementovej kaskády, čo spôsobuje lýzu nervovo-svalovej platničky a zápal, sprostredkovaný proteínom C5a, čím dochádza k poruche neuromuskulárneho prenosu. ECU má tento proces inhibovať.

ECU sa podáva kontinuálne bez prestávky medzi cyklami vo forme intravenózneho infúzie, pričom sa rozlišuje:

- Úvodná fáza: 900 mg ECU podávaných každý týždeň počas prvých 4 týždňov.
- Udržiavacia fáza: 1 200 mg ECU podávaných počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg ECU podávaných každých 14 ± 2 dní.

Dávkovanie uvedené vo FER pre EFGA je v súlade s dávkovaním v príslušnom SPC.

#### IO lieku Soliris:

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

- a) Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- b) Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- c) Inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- d) u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

### **EFGA (liek Vyvgart)**

EFGA je Fc fragment ľudského IgG. Tento fragment sa s vysokou afinitou viaže na FcRn. Jednou z funkcií FcRn je väzba IgG v organizme, čím bráni ich rozkladu v lyzozómoch a predlžuje tak biologický polčas IgG. Blokováním tohto receptora teda má EFGA znižovať množstvo cirkulujúcich IgG. Keďže IgG hrajú zásadnú úlohu v patogenéze MG, znížením ich množstva sa má dosiahnuť klinické zlepšenie stavu pacienta.

Odporúčaná dávka EFGA je 10 mg/kg ako 1-hodinová intravenózna infúzia, ktorá sa má podávať v cykloch raz týždenne počas 4 týždňov. Nasledujúce liečebné cykly sa majú aplikovať podľa zhodnotenia klinického stavu. Frekvencia liečebných cyklov sa môže u jednotlivých pacientov líšiť [68]. Dávkovanie uvedené vo FER pre EFGA je v súlade s dávkovaním v príslušnom SPC.

#### IO lieku Vyvgart:

Vyvgart je hrađený na základe kategorizácie podľa platného IO pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 5$ , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:

- a) Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- b) Inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- c) Inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- d) u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

Ďalšia liečba nie je hrađenou liečbou, ak nastanú dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenjej s podaním záchrannej terapie (IVIg, PLEX) v posledných 12 mesiacov počas liečby efgartigimodom alfa.

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

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Pri voľbe relevantných komparátorov sme vychádzali z prieskumu DR, ktorý v čase hodnotenia lieku Rystiggo predpokladá relevantné zastúpenie len pre režimy ECU+SoC a EFGA+SoC, z titulu ich rýchlej penetrácie trhu po zaradení do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Podrobnú diskusiu, prečo samotné podávanie SoC a SoC+IVIg nepovažujeme za relevantné komparačné režimy, uvádzame v nasledujúcej kapitole 3.10.
  - S cieľom identifikovať relevantné komparátory sme oslovili odborníka. Oslovený odborník uviedol, že z celkového počtu pacientov vhodných na liečbu ROZA je už 80 % pacientov na liečbe liečivami EFGA/ECU. Predpokladáme, že zvyšných 20 % tvoria pacienti na liečbe SoC/SoC+IVIg (odborník potvrdil podávanie IVIg). Metodická príručka [36] uvádza, že za komparátory sú považované tie postupy, ktoré majú v hodnotenej indikácii zastúpenie v klinickej praxi nad 20 % (ak nie sú súčasťou medzinárodných odporúčaní), alebo 10 % (ak sú súčasťou medzinárodných odporúčaní). Na základe Metodickej príručky by tak minimálne percentuálne zastúpenie pre SoC ako komparátora malo byť 20 % a pre SoC+IVIg 10 %.
    - Na základe uvedeného predpokladáme, že samotné podávanie SoC nemá dostatočné zastúpenie pre zaradenie SoC medzi komparačné režimy.
    - Percentuálne zastúpenie režimu SoC+IVIg nie je možné z odhadu odborníka vyvodit'. Zároveň oslovený odborník potvrdil predpoklad DR, že režimy ECU+SoC a EFGA+SoC budú preferovanou voľbou. Predpokladáme preto, že komparačný režim SoC+IVIg nebude mať v čase hodnotenia lieku Rystiggo dostatočné zastúpenie (t. j. nad 10 %).
- Nezahrnutie SoC a obzvlášť nezahrnutie SoC+IVIg medzi komparátory je spojené s neistotou (podrobne diskutované v nasledujúcej kapitole 3.10).

### 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

**NIHO nepovažuje za relevantné komparátory samostatné podávanie SoC, SoC+IVIg, rituximab, ravulizumab, cyklofosamid a PLEX.**

**SoC** (v zložení inhibítora acetylcholinesterázy/kortikosteroidov/NSI)

Samostatné podávanie SoC nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko predpokladáme, že v čase hodnotenia lieku Rystiggo, nebude mať SoC požadované zastúpenie. Uvedený predpoklad je však spojený s neistotou. DR na základe prieskumu predpokladá v roku 2025 zastúpenie na liečbe SoC (pričom do SoC zahŕňa aj IVIg) na úrovni ■■■ % a v nasledujúcich rokoch na úrovni ■■■ %. DR predpoklad nízkeho zastúpenia SoC je založený na skutočnosti, že SoC je málo efektívne a nie je súčasťou odporúčaní v liečbe refraktérnej gMG. Z tohto dôvodu DR predpokladá, že penetrácia trhu novými liečivami ECU a EFGA bude rýchla a bude dosahovať vysoké číselné hodnoty. Nezahrnutie SoC medzi komparátory považujeme za zdroj neistoty, nakoľko predpoklad DR o percentuálnom podiele pacientov na SoC od roku 2025 je len predikciou a nemusí sa naplniť. Za potenciálne možné považujeme aj 20 % zastúpenie liečby SoC (obzvlášť v prvých rokoch). Pri 20 % zastúpení by liečba SoC (podľa kritérií Metodického príručky [36]) mala byť zaradená medzi komparátory. Predpoklad DR, že samotná SoC liečba bude prevažne v najbližších rokoch nahradená režimami ECU+SoC a EFGA+SoC je navyše aj v rozpore s predpokladanou rýchlosťou penetrácie v dopade na rozpočet v NIHO hodnoteniach liekov Soliris a Vyvgart [1, 16]. NIHO oslovený odborník uviedol, že v prípade dostupnosti biologickej liečby (ECU/EFGA) je biologická liečba preferovanou, čo je v súlade s prieskumom DR.

**SoC+IVIg**

SoC+IVIg nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko predpokladáme, že v čase hodnotenia lieku Rystiggo nebude mať SoC+IVIg požadované zastúpenie. Uvedený predpoklad je však spojený s neistotou. Pri odvodení podielu v klinickej praxi vychádzame z vyššie zmieneného zastúpenia SoC v nasledujúcich rokoch na úrovni ■■■ %, resp. ■■■ % a ďalšieho údaju z prieskumu DR, podľa ktorého je ■■■ % z celkového počtu pacientov na SoC na liečbe IVIG. IVIG má tak podľa prieskumu DR v roku 2025 zastúpenie okolo ■■■ % a v nasledujúcich rokoch ■■■ %. Nezahrnutie SoC+IVIg medzi komparátory považujeme za zdroj neistoty. Za potenciálne možné považujeme aj 10 % zastúpenie liečby SoC+IVIg (obzvlášť v prvých rokoch). Pri 10 % zastúpení by liečba SoC+IVIg (podľa kritérií Metodického príručky [36]) mala byť zaradená medzi komparátory.

NIHO oslovený odborník uviedol, že v prípade dostupnosti biologickej liečby je biologická liečba preferovanou, čo je v súlade s prieskumom DR.

**Rituximab**

Na základe NCZI dát z účtu poistenca sme v diagnóze G70.0 (MG) za rok 2023 identifikovali len minimálny počet pacientov na liečbe rituximabom [15]. Predpokladáme, že podávanie rituximabu v indikácii MG prebieha off-label (rituximab nemá v uvedenej diagnóze EMA registráciu. V súlade s NIHO hodnotením č. 47 lieku Vyvgart [1] usudzujeme, že rituximab nie je rutinne používaný v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

**Ravulizumab**

Predstavuje novú liečbu od 09/2022 (rozšírenie indikácie v EMA o gMG) [37], staršie odporúčania ju preto nezmieňujú. Na základe NCZI dát z účtu poistenca sme v diagnóze G70.0 (MG) za rok 2023 identifikovali len minimálny počet pacientov na liečbe ravulizumabom [15]. Predpokladáme, že podávanie ravulizumabu v indikácii MG prebieha na základe osobitného prípadu úhrady, nakoľko SPC lieku Ultomiris (ravulizumab) [38] uvádza, že liek je indikovaný pre pacientov s MG, ale indikačné obmedzenie uvedené v ZKL pre ravulizumab diagnózu MG nezahŕňa [39]. V súlade s NIHO hodnotením č. 47 lieku Vyvgart [1] usudzujeme, že ravulizumab nie je rutinne používaný v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

**Cyklofosamid**

Podávanie cyklofosamidov v prípade refraktérnej formy MG je súčasťou odporúčaní a jeho podávanie v rámci SoC potvrdil aj prieskum DR. Vzhľadom na skutočnosť, že podávanie cyklofosamidov nie je kontraindikované v kombinácii s ROZA, nepredpokladáme, že pacientom bude cyklofosamid po nasadení ROZA vysadzovaný, t.j. nahradzovaný. Zároveň podľa predloženého prieskumu DR nemá cyklofosamid požadované zastúpenie.

Cyklofosfamid preto nepovažujeme za komparátor, ale súčasť SoC, ku ktorej bude ROZA indikovaný ako prídavná liečba, hoci odporúčania ho z SoC vyčleňujú.

**PLEX**

Na základe vyjadrenia odborníkov pre NIHO hodnotenie č. 47 lieku Vyvgart [1] a prieskumu DR pre toto hodnotenie usudzujeme, že v slovenskej klinickej praxi je použitie PLEX obmedzené a nemá relevantné zastúpenie.

## 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. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

**Pridanie ROZA k SoC nepreukázalo prínos v liečbe refraktérnej MG voči žiadnemu z relevantných komparátorov. Pre účely hodnotenia považujeme prínos prídavnej liečby ROZA v porovnaní s prídavnou liečbou ECU/EFGA za podobný. Priame porovnanie ROZA+SoC s relevantnými komparátormi nie je dostupné. Na základe výsledkov predloženej NMA1 dosahovalo pridanie ROZA k SoC [redacted] voči EFGA+SoC a [redacted] voči ECU+SoC. [redacted].**

**DR nedodal komparatívne porovnanie ROZA+SoC voči EFGA+SoC/ECU+SoC v ukazovateli mortalita.** Mortalita nebola sledovaná ani v pivotnej štúdii MG0003, ktorá porovnávala ROZA+SoC voči PLA.

V predloženej NMA prídavná liečba ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg k SoC [redacted] voči režimu EFGA+SoC a ECU+SoC **štatisticky relevantný [redacted] MG-ADL skóre.** Prídavná liečba ROZA+SoC v porovnaní s EFGA+SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]). Liečba ROZA+SoC v porovnaní s ECU+SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]).

Prídavná liečba ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg k SoC [redacted] **odpovede na liečbu vyjadrenú ako OR v porovnaní s liečbou EFGA+SoC a ECU+SoC ([redacted]).** Výsledky [redacted]. Porovnanie ROZA vs. EFGA indikuje [redacted].

**DR nedodal komparatívne porovnanie kvality života ROZA+SoC voči relevantným komparátorm EFGA+SoC/ECU+SoC.** K dispozícii máme len porovnanie ROZA+SoC voči PLA z klinickej štúdie MG0003, ktorá sledovala zmenu v kvalite života po 1 cykle liečby ROZA. Zlepšenie kvality života u pacientov užívajúcich ROZA+SoC voči PLA nebolo v klinickej štúdii MG0003 preukázané.

**DR nedodal komparatívne porovnanie bezpečnosti ROZA+SoC voči relevantným komparátorm EFGA+SoC/ECU+SoC.** K dispozícii máme len porovnanie ROZA+SoC voči PLA z klinickej štúdie MG0003, ktorá sledovala bezpečnosť po 1 cykle liečby ROZA. V klinickej štúdii MG0003 bol pozorovaný vyšší výskyt TEAE a TEAE označených ako súvisiacich s liečbou v ramene ROZA v porovnaní s ramenom PLA (TEAE 81,3 % vs. 67,2 %; TEAE súvisiace s liečbou 50,0 % vs. 32,8 %). V ostatných ukazovateľoch bezpečnosti bola prídavná liečba ROZA porovnateľná s PLA.

**Validitu NMA porovnávajúcu ROZA+SoC voči relevantným komparátorom považujeme za nízku.** NMA síce reportuje výsledky pre refraktérnu populáciu, ale pre klinické štúdie zahrnuté do siete relevantnej pre naše hodnotenie uvádza, že nedisponuje dátami pre refraktérnu populáciu. Validitu NMA znižuje aj heterogenita zahrnutých štúdií z pohľadu definície respondérov podľa skóre MG-ADL.

## 4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s MG, u ktorých bol podávaný ROZA a niektorý z komparátorov. Neboli nájdené relevantné štúdie, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť intervencie voči relevantným komparátorom. DR bola predložená klinická štúdia MG0003 porovnávajúca ROZA s placebom a z nej odvodené dve predĺžené otvorené štúdie – OLE (z angl. open label extension). Nakoľko jedine klinická štúdia MG0003 predkladá údaje o komparatívnej účinnosti, len tú sme zahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti. Jej základné charakteristiky uvádza Tabuľka 7.

DR v žiadosti dodal nepriame porovnanie sieťovou meta-analýzou (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA1), ktorá porovnávala účinnosť ROZA voči komparátorom ECU a EFGA (obe v kombinácii s SoC). Predložená NMA1 bola vykonaná v 01/2024 [40, 28]. Výsledky klinickej štúdie MG0003 vstupujú do predloženej NMA1.

Tabuľka 7: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03971422	MG0003 (MycarinG)	ROZA $\approx$ 7 mg/kg; ROZA $\approx$ 10 mg/kg	PLA (SoC)	66 : 67 : 67	ukončená

PLA = placebo

Zdroj: [41]

DR predložené klinické štúdie, ktoré nezahrňame do hodnotenia klinickej účinnosti:

### **Štúdia MG0004** [42, 43]

Štúdiu MG0004 sme do hodnotenia nezaradili, keďže nedisponuje komparatívnymi údajmi o účinnosti, pričom sú dostupné komparatívne údaje zo štúdie MG0003. Zároveň je dôvodom jej nezahrnutia aj rozdielne dávkovanie v porovnaní s SPC lieku Rystiggo. Štúdia MG0004 skúmala dlhodobú bezpečnosť, toleranciu a účinnosť lieku Rystiggo v dávkach  $\approx$ 7 mg/kg a  $\approx$ 10 mg/kg podávaného raz týždenne počas 52 týždňov. Vzhľadom na vysokú záťaž pacientov spojenú s týždennou administráciou infúzií a schválenie liečby liekom Rystiggo v 6-týždňových cykloch, bola štúdia MG0004 ukončená a pacienti z tejto štúdie mohli prejsť do štúdie MG0007. Graficky znázornený dizajn štúdie MG0004 (aj v kontexte ostatných štúdií) znázorňuje Obrázok 2.

### **Štúdia MG0007** [42, 43]

Štúdiu MG0007 sme do hodnotenia nezahrnuli, keďže nedisponuje komparatívnymi údajmi o účinnosti, pričom sú dostupné komparatívne údaje zo štúdie MG0003. Štúdia MG0007 skúmala dlhodobú bezpečnosť, toleranciu a účinnosť lieku Rystiggo  $\approx$ 7 mg/kg a  $\approx$ 10 mg/kg podávaného raz týždenne počas 6-týždňového cyklu. Do klinickej štúdie MG0007 vstúpili pacienti po ukončení observačnej fázy štúdie MG0003 alebo aj skôr, ak stav pacienta vyžadoval záchrannú liečbu, a pacient sa rozhodol pre záchrannú liečbu ROZA (namiesto IVIG/PLEX). V prípade, ak si pacient vybral záchrannú liečbu IVIG/PLEX, ukončil tým svoju účasť v štúdii. Po úvodnom 6-týždňovom liečebnom cykle (v štúdii MG0003) boli následné cykly liečby (v rámci MG0007) pacientom podávané na základe rozvoja symptómov – tzv. symptómovo riadená liečba. Za symptómovo riadenú liečbu sa považovala liečba, ktorá sa začala po zhoršení symptómov gMG. Zhoršenie posúdil skúšajúci na základe zvýšeného MG-ADL skóre o  $\geq$ 2 body alebo QMG skóre – kvantitatívne skóre pri MG (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis Score) o  $\geq$ 3 body. Graficky znázornený dizajn štúdie MG0007 (aj v kontexte ostatných štúdií) znázorňuje Obrázok 2. Do klinickej štúdie MG0007 boli zahrnutí aj pacienti z predčasne ukončenej štúdie MG0004.

### **Dodatočná analýza NMA (NMA2) predložená v žiadosti o súčinnosť č. 1**

V žiadosti o súčinnosť emailom č. 1 sme požiadali DR, aby vysvetlil diskrepanciu medzi hodnotami uvedenými v NMA1 a hodnotami vstupujúcimi do modelovania účinnosti v analýze nákladovej efektívnosti v nastavení podľa DR. DR uviedol, že údaje vstupujúce do modelovania pochádzajú z alternatívnej NMA (tzv. NMA2), ktorá aplikuje alternatívnu definíciu ukazovateľa týkajúceho sa odpovede na liečbu podľa MG-ADL skóre (NMA1 mala tento

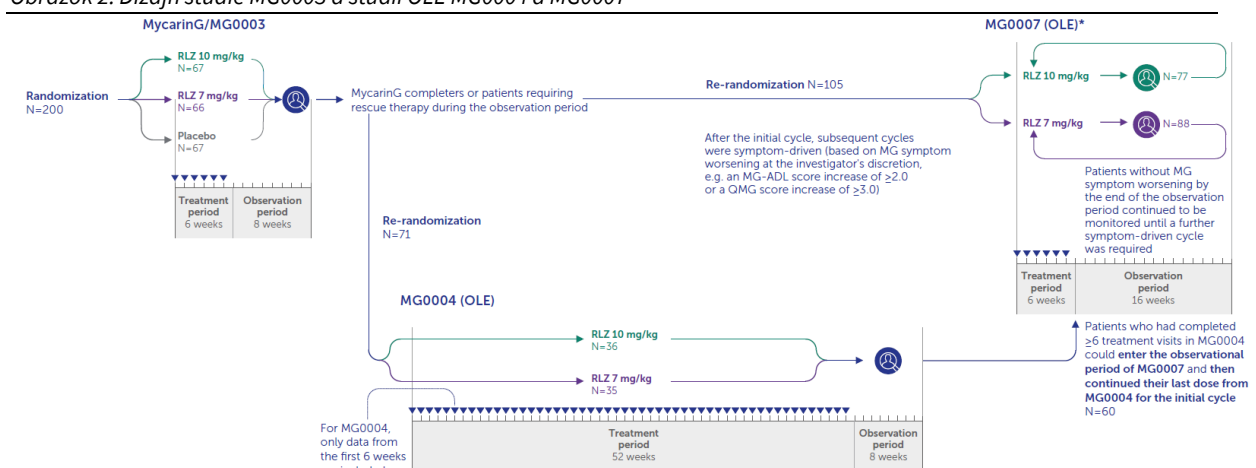
ukazovateľ definovaný ako zníženie MG-ADL skóre o  $\geq 3$ , NMA2 o  $\geq 2$ ). Výsledky NMA2 sme však nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti, nakoľko NMA2 neobsahuje porovnanie ROZA voči ECU v kombinácii s SoC z dôvodu nedostupnosti dát. Výsledky NMA1 porovnávajúce ROZA voči EFGA v kombinácii s SoC považujeme za podobné v porovnaní s výsledkami NMA2. Ich nereportovanie preto nemá vplyv na závery NIHO týkajúce sa klinickej účinnosti ROZA voči tomuto komparátoru.

#### 4.2.1 Základná charakteristika štúdií

##### Štúdia MycarinG (MG0003) [41, 44]

Štúdia MG0003 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy 3 s celkovo troma ramenami, konkrétne s dvoma intervenčnými ramenami (s rôznym dávkovaním ROZA  $\approx 7$  alebo  $\approx 10$  mg/kg) a jedným kontrolným ramenom (PLA). Pacienti boli stratifikovaní podľa prítomnosti autoprotilátok pre MG (MuSK-Ab+/AChR-Ab+). ROZA sa podával v dávkach  $\approx 7$  mg/kg alebo  $\approx 10$  mg/kg na základe hmotnostne odstupňovaného prístupu s 5 rôznymi fixnými dávkami (280, 420, 560, 840 a 1 120 mg) v 4 úrovniach telesnej hmotnosti ( $\geq 35$  až  $< 50$  kg,  $\geq 50$  až  $< 70$  kg,  $\geq 70$  až  $< 100$  kg a  $\geq 100$  kg). Aktuálne platná dávkovacia schéma uvedená v SPC lieku Rystiggo reflektuje dávku  $\approx 7$  mg/kg (Tabuľka 5), preto vo výsledkoch reportujeme výsledky len z tohto ramena. Liečba sa podávala subkutánnou infúziou raz týždenne počas 6-týždňového cyklu ako doplnková liečba k SoC. Po 6 týždňoch liečby nasledovalo 8 týždňové observačné obdobie. Klinická štúdia MG0003 tak poskytuje klinický dôkaz o účinnosti jedného liečebného cyklu ROZA o dĺžke 6 týždňov. Graficky znázornený dizajn štúdie MG0003 aj v kontexte OLE štúdií MG0004 a MG0007 znázorňuje Obrázok 2.

Obrázok 2: Dizajn štúdie MG0003 a štúdií OLE MG0004 a MG0007



Zdroj: [28]

##### NMA1

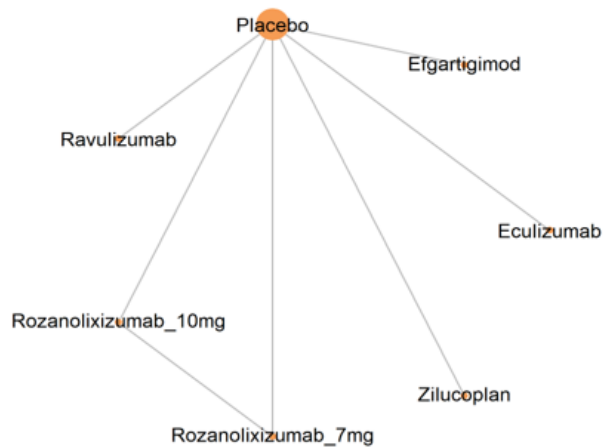
Predložená NMA1 porovnáva účinnosť ROZA voči viacerým komparátorom (EFGA, ECU, ravulizumab, placebo). Relevantným porovnaním pre aktuálne NIHO hodnotenie je porovnanie ROZA a ECU/EFGA. Hodnotenými ukazovateľmi sú odpoveď na liečbu hodnotená cez skóre MG-ADL definovaná ako min. 3 bodové zlepšenie v MG-ADL skóre a zmena v skóre MG-ADL voči východiskovej hodnote (CfB, z angl. change from baseline). V rámci NMA1 bolo vykonaných 5 alternatívnych scenárov a jedna hlavná primárna analýza, ktorá hodnotila výsledky zahrnutých štúdií fázy 3 k  $12 \pm 2$  týždňu. NMA1 využíva analýzu prostredníctvom Bayesiánskeho modelu fixných aj náhodných efektov, pričom obe reportuje. Hodnotené boli výsledky pre celkovú populáciu pacientov s MG a refraktérnu populáciu. Výsledky NMA1 sú reportované vo forme krížových tabuliek – intervencia voči komparátoru, aj s príslušnými intervalmi kredibility 95 % CrI (z angl. credible interval). Celkovo bolo do NMA1 analýzy zahrnutých 12 štúdií typu RCT, pričom na vytvorení siete v primárnej analýze medzi ROZA a EFGA/ECU prostredníctvom PLA sa podieľajú štúdie:

- REGAIN (NCT01997229) – porovnávajúca ECU voči PLA [45].



- ADAPT (NCT03669588) – porovnávajúce EFGA voči PLA [46].
  - MG0003 – porovnávajúca ROZA voči PLA, jej charakteristika je zmienaná vyššie.
- Sieť primárnej analýzy uvádza Obrázok 3.

Obrázok 3: Sieť primárnej analýzy pre ukazovateľ odpoveď podľa MG-ADL skóre



Zdroj: [28]

## 4.2.2 Hodnotené ukazovatele

### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

### Morbidity

#### MG-ADL

Hodnotí sa zmena v skóre MG-ADL (bližšiu špecifikáciu MG-ADL skóre uvádzame v časti 3.2). Hodnotenými ukazovateľmi v súvislosti s MG-ADL boli:

- Zmena v MG-ADL voči východiskovej hodnote.
- Podiel respondérov (t. j. podiel účastníkov, u ktorých nastalo zníženie skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body). DR považuje za klinicky významnú 2 bodovú zmenu v MG-ADL.

### Kvalita života

**EQ-5D-5L** (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS, z angl. Visual Analogue Scale) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

**MG-QoL15r** (z angl. Myasthenia Gravis Quality of life-15 revised) je dotazník hodnotiaci kvalitu života pacientov s MG. Jednotlivé otázky boli vybrané tak, aby reflektovali kvalitu života pacienta s MG v psychologickú, fyzickú a sociálnu oblasť. Dotazník zahŕňa 15 otázok, pričom každá môže byť pacientom ohodnotená v rozsahu 0 – 2 (0 =

MG nemá vplyv na môj život, 1 = MG niekedy ovplyvňuje môj život, 2 = ovplyvňuje môj život v danom aspekte vo významnej miere). Maximálny počet bodov je 30, pričom vyššia hodnota indikuje horšiu kvalitu života.

### 4.2.3 Populácia

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Kľúčové inklúzne kritériá pre zaradenie pacientov do štúdie MG0003 boli nasledovné:

- dospelí pacienti s gMG s potvrdeným pozitívnym nálezom autoprotilátok proti AChR alebo MuSK,
- MGFA II-IVa triedy,
- MG-ADL skóre  $\geq 3$  ( $\geq 3$  body z iných ako okulárnych symptómov),
- QMG skóre  $\geq 11$ ,
- podľa názoru skúšajúceho sa u pacienta zvažovala ďalšia liečba (napríklad IVIg alebo PLEX).

Kľúčové exklúzne kritériá pre vylúčenie pacientov zo štúdie MG0003 boli nasledovné:

- blížiac sa alebo súčasná myastenická kríza alebo závažná slabosť postihujúca orofaryngeálne alebo dýchacie svaly (definovaná ako stupeň 3 na stupnici MG-ADL),
- hladina celkového IgG v sére  $\leq 5,5$  g/l pri skríningu,
- pacienti, ktorí dostávali rituximab počas 6 mesiacov pred skríningom, alebo pacienti, ktorí dostávali rituximab počas 12 mesiacov pred skríningom, a u ktorých monitorovanie B-buniek nepreukázalo návrat ich hladín do normálneho rozsahu.

Do NMA1 boli zaradené klinické štúdie hodnotiace účinnosť liečby u pacientov s gMG, pričom hodnotenie účinnosti muselo byť vykonané prostredníctvom ukazovateľov CfB MG-ADL/odpoveď na liečbu podľa MG-ADL skóre (t. j. zlepšenie o  $\geq 3$  bodov). Predložená NMA1 nešpecifikuje konkrétne inklúzne/exklúzne kritériá týkajúce sa špecifického nálezu protilátok, definície refraktérnosti a zdravotného stavu pacientov vstupujúcich do štúdie.

#### Opis populácie zo štúdií

V klinickej štúdií MG0003 bol priemerný vek 52 rokov a 60,5 % pacientov boli ženy. Celkovo 89,5 % pacientov bolo v AChR-Ab+ a 10,5 % bolo MuSK-Ab+. Tymektómii podstúpilo celkovo 41,5 % pacientov. Východiskové charakteristiky pacientov v klinickej štúdií MG0003 v jednotlivých ramenách a spolu sumarizuje Tabuľka 8. Celkovo 64,5 % pacientov užívalo počas štúdie kortikosteroidy, 51,5 % pacientov dostávalo NSI a 86,0 % dostávalo AChEI. Východiskovú charakteristiku pacientov z pohľadu zloženia SoC v štúdií MG0003 sumarizuje Tabuľka 9.

Priemerný vek v štúdií ADAPT bol približne 47 rokov a zastúpenie žien bolo 71 %. Priemerné baseline (v počiatočnom sledovacom období) MG-ADL skóre bolo 9 bodov. Podiel pacientov MuSK-Ab+ bol 4 %; AchR-Ab+ 77 %; približne 19 % pacientov bolo negatívnych na protilátky. Keďže do klinickej štúdie ADAPT boli zahrnutí pacienti so stabilnou liečbou MG aspoň jedným liečivom (AChEI, kortikosteroidy, NSI), klinická štúdia ADAPT zahŕňala aj pacientov bez liečby kortikosteroidmi alebo NSI (19 % v ramene EFGA, 8 % v ramene PLA). Odpoveď na liečbu bola definovaná ako zlepšenie o  $\geq 2$  body MG-ADL pretrvávajúce najmenej 4 po sebe nasledujúce týždne, pričom prvé zlepšenie nastalo do 4. týždňa cyklu (1 týždeň po štvrtej infúzii) [47].

Priemerný vek v štúdií REGAIN bol približne 47 rokov a zastúpenie žien bolo 66 %. Priemerné baseline (v počiatočnom sledovacom období) MG-ADL skóre bolo 10,2 bodov. Do klinickej štúdie REGAIN boli podľa inklúzneho kritéria zaradení pacienti AchR-Ab+. Do klinickej štúdie boli zahrnutí refraktérni pacienti (zlyhali na liečbe min. 2 IS/zlyhali na liečbe min. 1 IS a ich stav vyžaduje chronické PLEX alebo IVIg. Odpoveď na liečbu bola definovaná ako zlepšenie o  $\geq 3$  body skóre MG-ADL [46].

Tabuľka 8: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiu MG0003

	Placebo n=67	Rystiggo 7 mg/kg n=66	Rystiggo 10 mg/kg n=67	Spolu n=200
Priemerný vek, roky (SD)	50,4 (17,7)	53,2 (14,7)	51,9 (16,5)	51,8 (16,3)
Ženy, n (%)	47 (70,1)	39 (59,1)	35 (52,2)	121 (60,5)
Priemerný vek stanovenia diagnózy MG, roky (SD)	41,4 (19,1)	46,6 (16,0)	42,6 (19,1)	43,5 (18,2)
Priemerné trvanie ochorenia, roky (SD)	9,42 (9,35)	6,88 (6,80)	9,56 (9,90)	8,63 (8,84)
Hmotnostná kategória, n (%)				
<50 kg	4 (6,0)	7 (10,6)	1 (1,5)	12 (6,0)
50 kg do <70 kg	16 (23,9)	19 (28,8)	26 (38,8)	61 (30,5)
70 kg do <100 kg	35 (52,2)	26 (39,4)	22 (32,8)	83 (41,5)
≥100 kg	12 (17,9)	14 (21,2)	18 (26,9)	44 (22,0)
MG kríza v minulosti, n (%)	23 (34,3)	19 (28,8)	17 (25,4)	59 (29,5)
MGFA trieda ochorenia, n (%)				
Trieda II	23 (34,3)	29 (43,9)	26 (38,8)	78 (39,0)
Trieda III	41 (61,2)	34 (51,5)	39 (58,2)	114 (57,0)
Trieda IV	3 (4,5)	3 (4,5)	2 (3,0)	8 (4,0)
Priemerné skóre MG-ADL (SD)	8,4 (3,4)	8,4 (3,8)	8,1 (2,9)	8,3 (3,4)
Priemerné skóre QMG (SD)	15,8 (3,5)	15,4 (3,7)	15,6 (3,7)	15,6 (3,6)
Priemerné celkové IgG, g/L (SD)	10,20 (2,61)	10,16 (3,18)	9,67 (2,61)	10,01 (2,81)
MuSK-Ab+, n (%)	8 (11,9)	5 (7,6)	8 (11,9)	21 (10,5)
AChR-Ab+, n (%)	59 (88,1)	60 (90,9)	60 (89,6)	179 (89,5)
Tymektómia, n (%)	31 (46,3)	32 (48,5)	20 (29,9)	83 (41,5)

SD = štandardná odchýlka

Zdroj: [28]

Tabuľka 9: Podiel pacientov užívajúcich jednotlivé liečivá SoC v štúdiu MG0003

	Placebo, n (%) n=67	Rystiggo 7 mg/kg, n (%) n=66	Rystiggo 10 mg/kg, n (%) n=67	Spolu, n (%) n=200
AChEI	60 (89,6)	55 (83,3)	57 (85,1)	172 (86,0)
Kortikosteroidy	38 (56,7)	43 (65,2)	48 (71,6)	129 (64,5)
NSIST	33 (49,3)	32 (48,5)	38 (56,7)	103 (51,5)
Azatioprín	19 (28,4)	17 (25,8)	20 (29,9)	56 (28,0)
MMF	7 (10,4)	8 (12,1)	5 (7,5)	20 (10,0)
Takrolimus	4 (6,0)	4 (6,1)	6 (9,0)	14 (7,0)
Cyklosporín	3 (4,5)	2 (3,0)	4 (6,0)	9 (4,5)
Metotrexát	0	0	2 (3,0)	2 (1,0)
Kys. mykofenolová	0	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,0)
Leflunomid	0	1 (1,5)	0	1 (0,5)

Zdroj: [28]

#### 4.2.4 Čas analýzy dát

MG0003

Vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti a kvality života bolo vykonané v 43. dni (t. j. nasledujúci deň po uplynutí 6-týždňového liečebného cyklu), pričom účinnosť bola naďalej sledovaná aj v rámci observačnej periódy. Vyhodnotenie ukazovateľov bezpečnosti bolo vykonané až po uplynutí observačnej periódy, t. j. celkovo po uplynutí 14 týždňov. Výsledky klinickej štúdie MG0003 považujeme za finálne, nakoľko štúdia bola ukončená.

Do predloženej NMA1 vstupujú výsledky účinnosti zaznamenané po uplynutí 6-týždňového liečebného cyklu.

#### ADAPT

Vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti a kvality života bolo vykonané po 63 dňoch, t. j. po 9 týždňoch od prvého podania intervencie. Klinická štúdia ADAPT tak reportuje výsledky po 1 liečebnom cykle [46].

#### REGAIN

Vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti a kvality života bolo vykonané po 26 týždňoch od prvého podania. Klinická štúdia REGAIN tak reportuje výsledky po 26 týždňoch liečby [45].

### 4.3. Výsledky účinnosti

#### 4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita bola sledovaná len v rámci hodnotenia bezpečnosti.

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

##### CfB v skóre MG-ADL

###### MG0003

Klinická štúdia MG0003 hodnotila ako primárny ukazovateľ priemernú zmenu v skóre MG-ADL v 43. dni štúdie (t.j. po ukončení 6-týždňového liečebného cyklu) voči východiskovej hodnote. Výsledky z klinickej štúdie MG0003 pre zmienený ukazovateľ uvádza Tabuľka 10. Zmenu v MG-ADL skóre od východiskovej hodnoty v čase v štúdiu MG0003 uvádza Obrázok 4. Reportované sú len výsledky pre porovnanie s ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg, nakoľko táto dávka korešponduje s dávkou v SPC lieku Rystiggo.

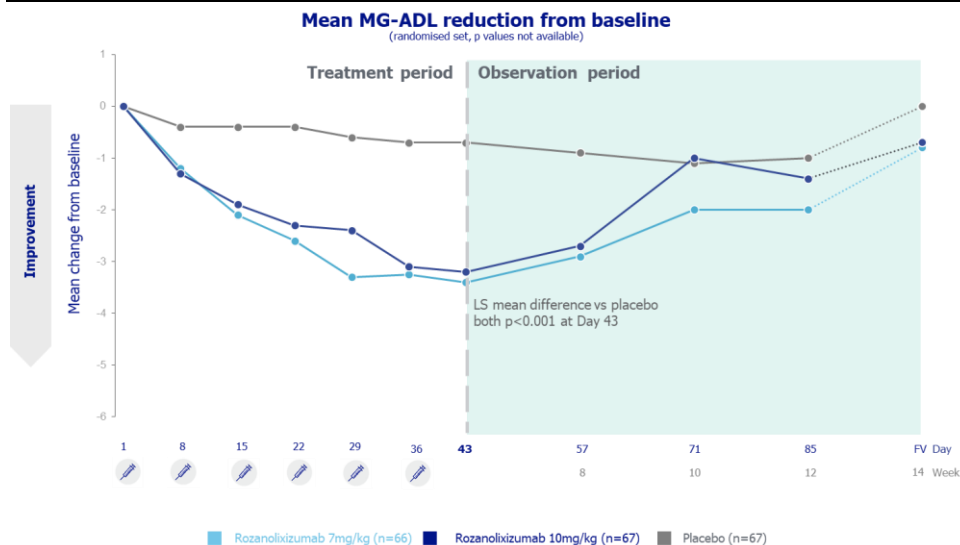
Tabuľka 10: Výsledky pre ukazovateľ CfB v skóre MG-ADL v štúdiu MG0003

Ukazovateľ	Placebo, n (%) n=67	Rystiggo 7 mg/kg, n (%) n=66
Zmena od východiskovej hodnoty MG-ADL, priemer LS	-0,784	-3,370
Rozdiel vs. placebo	-	-2,586
95 % CI rozdielu	-	-4,091 až -1,249
p-hodnota rozdielu	-	<0,001

LS = priemer najmenších štvorcov

Zdroj: [28]

Obrázok 4: Zmena v MG-ADL skóre voči východiskovej hodnote v čase v štúdiu MG0003



Zdroj: [28]

### NMA1

Výsledky NMA1 pre ukazovateľ priemerná zmena v skóre MG-ADL voči východiskovej hodnote uvádza Tabuľka 11. Reportujeme výsledky primárnej analýzy pre refraktérnu populáciu s gMG získané modelom náhodných efektov. Reportované sú len výsledky pre porovnanie s ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg, nakoľko táto dávka korešponduje s dávkou v SPC lieku Rystiggo.

Tabuľka 11: Výsledky NMA1 - Cfb v skóre MG-ADL (primárna analýza) – model náhodných efektov

Porovnanie	Priemerná zmena Cfb (95 % CrI*)

\*CrI = interval kredibility (z angl. credible interval)

Zdroj: [40]

### Podiel respondérov (zníženie skóre MG-ADL o definovaný počet bodov)

Jedným zo sekundárnych ukazovateľov klinickej štúdie MG0003 bola miera odpovede na liečbu definovaná ako zlepšenie skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body od východiskového skóre v 43. dni liečby. Výsledky z klinickej štúdie MG0003 uvádza Tabuľka 12. Grafické znázornenie podielu respondérov v čase uvádza Obrázok 5. DR za klinicky významné zlepšenie považuje pokles o  $\geq 2$  body na stupnici MG-ADL. Reportované sú len výsledky pre porovnanie s ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg, nakoľko táto dávka korešponduje s dávkou v SPC lieku Rystiggo.

Tabuľka 12: Výsledky pre ukazovateľ zníženie skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body v štúdiu MG0003

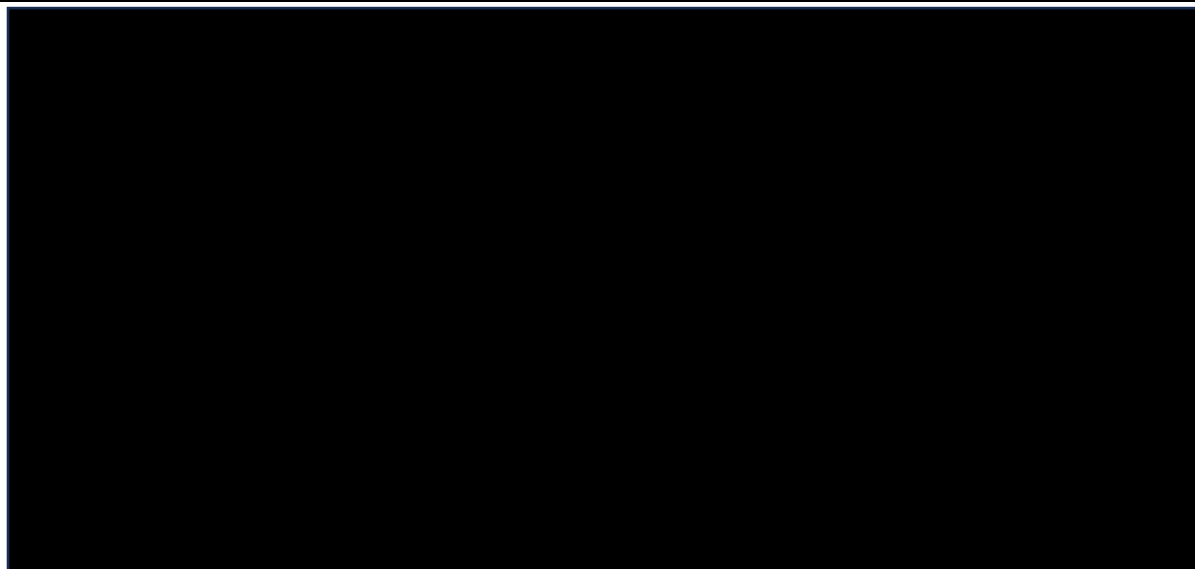
Ukazovateľ	Placebo, n (%) n=67	Rystiggo 7 mg/kg, n (%) n=66
Zníženie skóre MG-ADL o $\geq 2$ body voči východiskovej hodnote (%)	31,3	71,9
OR vs. placebo	–	5,765
95 % CI pre OR	–	2,100 až 14,882
p-hodnota	–	<0,001

OR = pomer šancí, z angl. odds ratio

CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval)

Zdroj: [28]

Obrázok 5: Miera odpovede na liečbu na základe MG-ADL skóre v štúdii MG0003



Zdroj: [28]

#### NMA1

Výsledky NMA1 v ukazovateli odpoveď na liečbu podľa MG-ADL skóre, pričom odpoveď bola v NMA1 definovaná ako zlepšenie o  $\geq 3$  body, uvádza Tabuľka 13. Porovnanie je vykonané cez pomer šancí OR. Reportujeme výsledky primárnej analýzy pre refraktérnu populáciu s gMG získané modelom náhodných efektov. Reportované sú len výsledky pre porovnanie ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg vs. komparátor, nakoľko táto dávka ROZA korešponduje s dávkou v SPC lieku Rystiggo.

Tabuľka 13: Výsledky NMA1 – MG-ADL odpoveď na liečbu (primárna analýza – refraktérna populácia) – model náhodných efektov

Porovnanie	OR (95 % CrI*)
ROZA 7 mg/kg vs. EFGA	
ROZA 7 mg/kg vs. ECU	

\*CrI = interval kredibility (z angl. credible interval)

Zdroj: [40]

### 4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V klinickej štúdii MG0003 bolo prostredníctvom dotazníka MG-QoL15r zaznamenané zlepšenie (t. j. bodové zníženie) v kvalite života medzi východiskovou hodnotou a hodnotou získanou v 43. týždni v oboch ramenách. V ramene intervencie bolo bodové zníženie vyššie v porovnaní s ramenom placebo (-4,0 v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg vs. -1,3 v ramene placebo). Z celkového počtu randomizovaných účastníkov na začiatku klinickej štúdie dotazník v 43. dni vyplnilo ■ zo 67 účastníkov v ramene placebo, ■ zo 66 účastníkov v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg. NICE uvádza, že minimálna klinicky významná zmena (MCID, z angl. minimal clinically important difference) pre MG-QoL15r nie je stanovená [48]. Konsenzuálne odporúčania expertov na zlepšenie a štandardizáciu hodnotenia pacientov s gMG tiež uvádzajú, že MCID pre MG-QoL15r nie je stanovená [49]. V NIHO identifikovanej publikácii NMA Wolfe et al. bola MCID pre MG-QoL15r štatisticky dopočítaná cez hodnotu polovice štandardnej odchýlky pre všetky ramená v štúdii a dosahovala úroveň priemerného rozdielu medzi liečbami -2,97 [50].

Na stupnici VAS dotazníka EQ-5D bolo zaznamenané najvyššie zlepšenie (t. j. bodové zvýšenie) v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg na úrovni 12,2 bodov, v ramene PLA bolo zaznamenané zlepšenie o 6,1 bodov. Všeobecne stanovenú MCID pre EQ-5D VAS sa nám nepodarilo identifikovať, vyššie zmienená publikácia Wolfe et al. uvádza ako MCID hodnotu priemerného rozdielu medzi liečbami hodnotu 9,09 [50].

Z dotazníka EQ-5D sme neidentifikovali komparatívne hodnoty medzi ramenami pre skóre indexovej utility.

DR z dotazníka EQ-5D-5L uvádza podiel pacientov, ktorí nepociťujú žiadne ťažkosti v jednotlivých doménach (mobilita, schopnosť samoobsluhy, bežné činnosti, bolesť/nepohoda, úzkosť/depresia).

Výsledky týkajúce sa kvality života sumarizuje Tabuľka 14.

Tabuľka 14: Výsledky kvality života zo štúdie MG0003

Ukazovateľ	Placebo, n (%) n=67	ROZA 7 mg/kg, n (%) n=66
CfB MG-QoL15r v 43. deň (priemer)	-1,3	-4,0
CfB EQ-5D-5L – pacienti nepociťujúci žiadne ťažkosti, n (%)		
Mobilita - počiatkový Mobilita - 43. deň	■	■
Schopnosť samoobsluhy - počiatkový Schopnosť samoobsluhy v 43. deň	■	■
Bežné činnosti – počiatkový Bežné činnosti – 43. deň	■	■
Bolesť/nepohoda – počiatkový Bolesť/nepohoda – 43. deň	■	■
Úzkosť/Depresia – počiatkový Úzkosť/Depresia – 43. deň	■	■
CfB EQ-5D VAS	6,1	12,2

Zdroj: [28,55]

#### 4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

##### Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť ROZA bola hodnotená na základe pivotnej štúdie MG0003, ktorá je popísaná v časti 4.2 a jediná predkladá výsledky týkajúce sa komparatívnej bezpečnosti voči PLA. Pre získanie výsledkov dlhodobej bezpečnosti sme preskúmali aj výsledky združenej analýzy z klinickej štúdie MG0003 a dostupných údajov z dvoch OLE štúdií (MG0004 a MG0007). Výsledky združenej analýzy však reportujeme len stručne, nakoľko štúdie MG0007 a MG0003 boli jednoramenné a združená analýza preto nepredkladá výsledky o komparatívnej bezpečnosti. Klinické štúdie MG0004 a MG0007 popisujeme v časti 4.2 ako štúdie nezahrnuté do hodnotenia účinnosti. Prehľad klinických štúdií zahrnutých do hodnotenia bezpečnosti sumarizuje Tabuľka 15. Predložená NMA1 nezahŕňala porovnanie ROZA s relevantnými komparátormi z pohľadu bezpečnosti.

Tabuľka 15: Prehľad relevantných klinických štúdií pre hodnotenie bezpečnosti

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03971422	MycarinG (MG0003)	ROZA 7 mg/kg; ROZA 10 mg/kg	PLA (SoC)	66 : 67 : 67	ukončená
NCT04124965	MG0004 (OLE)	ROZA 7 mg/kg; ROZA 10 mg/kg	-	35 : 36	ukončená
NCT04650854	MG0007 (OLE)	ROZA 7 mg/kg; ROZA 10 mg/kg	-	88 : 77	ukončená

PLA = placebo

Zdroj: [41, 51, 52]

##### Hodnotené ukazovatele [53]

V PICO boli uvedené nasledujúce ukazovatele bezpečnosti:

**Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí** (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu

V rámci hodnotenia neboli k dispozícii výsledky pre tieto ukazovatele. Z uvedeného dôvodu reportujeme nasledujúce ukazovatele, ktoré považujeme za dostatočne príbuzné:

Percentuálny podiel pacientov s **TEAE** (nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, z angl. Treatment-Emergent Adverse Event). TEAE boli definované ako akékoľvek udalosti, ktoré sa vyskytli počas liečby, a ktoré neboli prítomné pred prvým podaním intervencie alebo boli prítomné a po podaní intervencie/PLA došlo k ich zhoršeniu.

Percentuálny podiel pacientov s ťažkými TEAE (**TEAE stupňa  $\geq 3$** , t. j. severe), pričom ťažké AE boli definované ako udalosti, ktoré znemožňujú každodenné aktivity.

Percentuálny podiel pacientov so závažnými TEAE (z angl. **serious TEAE**), pričom závažné AE boli definované ako TEAE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; trvalé zdravotné postihnutie/neschopnosť; vrodená abnormalita; dôležitá medicínska udalosť.

**Prerušenie liečby** kvôli TEAE.

**TEAE súvisiace s liečbou** definované ako AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

## 4.5. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Vzhľadom na skutočnosť, že jedine štúdia MG0003 uvádza výsledky komparatívnej bezpečnosti, podrobne uvádzame jej výsledky. Výsledky združenej analýzy, ktorá hodnotí dlhodobú bezpečnosť pri opakovanom cyklickom podávaní ROZA sumarizuje Obrázok 5. V jednoramennej OLE klinickej štúdii MG0007 bolo reportovaných 5 úmrtí, žiadne nebolo označené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou [44].

Výskyt TEAE v klinickej štúdii MG0003 sumarizuje Tabuľka 16 [28, 41]:

- Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla TEAE bol vyšší v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg v porovnaní s ramenom PLA (81,3 % vs. 67,2 %).
- Najčastejšími TEAE boli bolesť hlavy, hnačka, pyrexia a nauzea, pričom všetky sa vyskytovali vo vyššej miere v ramene ROZA v porovnaní s ramenom PLA.
- Výskyt infekcií bol nižší v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg (15,6 %) v porovnaní s ramenom PLA (19,4 %).
- TEAE súvisiace s liečbou sa vyskytovali častejšie v ramene ROZA v porovnaní s ramenom PLA (50,0 % v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg, 32,8 % v ramene PLA).
- Výskyt TEAE stupňa  $\geq 3$  bol podobný medzi ramenami ROZA  $\approx 7$  mg/kg a PLA (4,7 % vs. 4,5 %).
- Podiel pacientov so závažnými TEAE bol podobný medzi ramenami (7,8 % v ramene ROZA 7 mg/kg vs. 9,0 % v ramene PLA).
- Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu TEAE bol podobný medzi ramenami ROZA  $\approx 7$  mg/kg a PLA (3,1 % vs. 3,0 %).
- Myastenická kríza sa vyskytla [REDACTED].



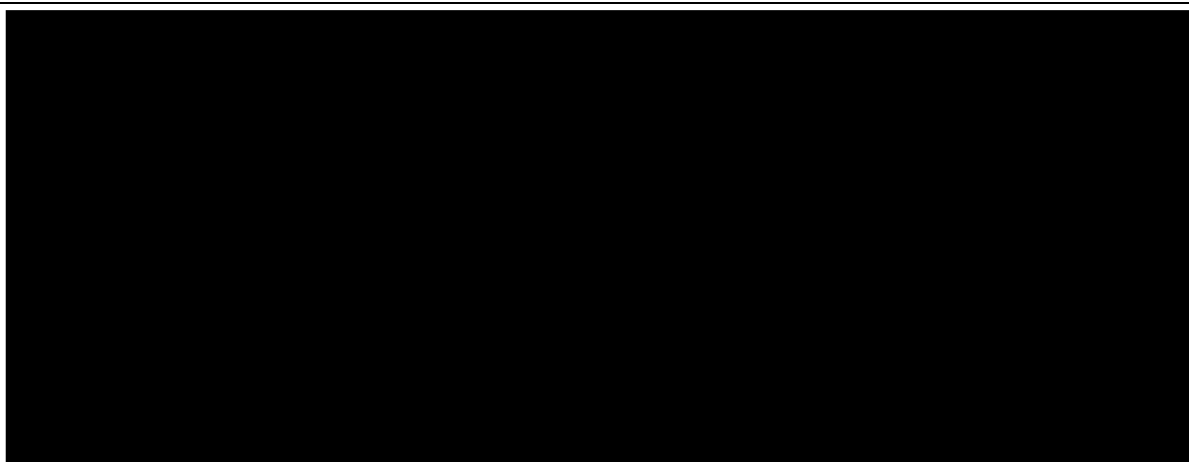
Tabuľka 16: Výskyt TEAE v klinickej štúdii MG0003

Kategória	Rystiggo 7 mg/kg, N=64* n (%)	Placebo, N=67 n (%)
TEAE spolu	52 (81,3)	45 (67,2)
Bolesť hlavy	29 (45,3)	13 (19,4)
Hnačka	16 (25,0)	9 (13,4)
Pyrexia	8 (12,5)	1 (1,5)
Nauzea	5 (7,8)	5 (7,5)
Vracanie	2 (3,1)	1 (1,5)
Nasofaryngitída	1 (1,6)	3 (4,5)
Infekcia močových ciest	2 (3,1)	4 (6,0)
Bolesť kĺbov	4 (6,3)	2 (3,0)
Bolesť svalov	2 (3,1)	1 (1,5)
Hypertenzia	5 (7,8)	0
Infekcie	10 (15,6)	13 (19,4)
Reakcia v mieste podania	4 (6,3)	2 (3,0)
TEAE súvisiace s liečbou	32 (50,0)	22 (32,8)
TEAE stupňa $\geq 3$	3 (4,7)	3 (4,5)
Závažné TEAE	5 (7,8)	6 (9,0)
Prerušenie liečby kvôli TEAE	2 (3,1)	2 (3,0)
Myastenická kríza	0	0
Smrť	0	0

\*2 pacienti omylom dostali dávku 10 mg/kg namiesto 7 mg/kg, preto počet pacientov nekorešponduje s počtom randomizovaných pacientov do ramien (Obrázok 2).

Zdroj : [28,41]

Obrázok 6: Prehľad percentuálneho výskytu TEAE podľa liečebného cyklu



Zdroj: [54]

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

Liečba ROZA má prebiehať pod dohľadom špecializovaných zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s neuromuskulárnymi alebo neurozápalovými poruchami. ROZA sa podáva infúznou pumpou s konštantnou prietokovou rýchlosťou maximálne 20 ml/hod.

Podávanie ROZA nebolo skúmané u pacientov s hroziacou alebo manifestnou myastenickou krízou, podanie ROZA sa má preto v tejto skupine pacientov zväziť. ROZA oslabuje imunitný systém, čím zvyšuje riziko rozvoja infekcií. Liečba sa nemá začínať podávať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou. U pacientov užívajúcich liečbu sa neodporúča vakcinácia živými alebo oslabenými živými vakcínami, pri ostatných vakcínach sa odporúča minimálne 2-týždňový odstup od podania ROZA.

## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.6.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

##### MG0003 (MycarinG)

Pri posudzovaní validity sme vychádzali z reportu externej hodnotiacej skupiny pre NICE (EAG, z angl. External Assessment Group) [55] a z hodnotenia EMA [44]. EAG považuje dizajn štúdie MG0003 vo všeobecnosti za vyhovujúci s nízkym rizikom bias [55, str. 341], zmieňuje však niektoré problematické skutočnosti. Jednotlivé problematické body diskutujeme v nasledujúcich bodoch:

- Len 14-týždňové trvanie štúdie EAG považuje za relatívne krátke vzhľadom na skutočnosť, že MG je celoživotné ochorenie. Klinická štúdia MG0003 preto nepreukazuje dlhodobú účinnosť ROZA, vyprchanie prínosu je tiež otáznе. EMA tiež vyjadrila obavy z nedostupnosti dlhodobých zaslepených dát.
- EAG poukázala na rozdiel medzi ramenami v charakteristikách pacientov (vek v čase diagnózy ochorenia, podiel žien, MGFA klasifikácia – placebo rameno zahŕňalo viac pacientov so závažnejšou formou MG podľa MGFA klasifikácie) [55, str. 339]. Odborník pre NICE však uviedol, že uvedený rozdiel v MGFA klasifikácii nie je dostatočne veľký na to, aby mohol spôsobiť skreslenie vo výsledkoch. V závere EAG uviedla, že neidentifikovala žiadne významné problémy týkajúce sa patientskych charakteristík [55, str. 341].

##### NMA1

Do NMA1 boli zahrnuté klinické štúdie, ktoré sledovali účinnosť liečby v populácii pacientov s gMG (refraktérnosť nebola podmienkou). NMA1 nešpecifikuje inklúzne a exklúzne kritéria pre zahrnutie klinických štúdií. Z predloženej siete klinických štúdií zahrnutých do NMA1 nie je možné vykonať porovnanie medzi priamym a nepriamym dôkazom a nie je možné tak vyhodnotiť konzistenciu výsledkov. Predložená NMA1 predkladá výsledky primárnej analýzy a 5 alternatívnych scenárov. Za relevantnú považujeme primárnu analýzu, nakoľko táto zahŕňala len klinické štúdie fázy 3. Ako problematickú hodnotíme heterogenitu v zahrnutých štúdiách:

- Medzi štúdiami zahrnutými do siete relevantnej pre toto hodnotenie existuje heterogenita v časovom bode, v ktorom bola vyhodnocovaná odpoveď na liečbu (štúdia ADAPT – 9 týždňov, štúdia REGAIN – 26 týždňov, štúdia MG0003 ≈ 6 týždňov).
- V klinickej štúdii REGAIN boli za respondérov na liečbu považovaní pacienti so zlepšením  $\geq 3$  bodov na MG-ADL stupnici. V klinických štúdiách ADAPT a MG0003 sa za respondérov považovali pacienti so zlepšením  $\geq 2$  bodov na MG-ADL stupnici. NMA1 uvádza, že ako odpoveď na liečbu bolo brané min. 3-bodové zlepšenie, nakoľko takto to bolo definované vo väčšine zahrnutých štúdií.
- NMA1 porovnáva účinnosť medzi intervenciou a komparátormi len prostredníctvom ukazovateľa MG-ADL (odpoveď podľa MG-ADL a Cfb MG-ADL). Hoci ukazovateľ MG-ADL považujeme na základe konsenzu expertov [49] za dostatočne výpovedný, porovnanie účinnosti aj prostredníctvom iných ukazovateľov by vo výsledkoch NMA1 znížilo mieru neistoty.
- V NMA1 nie sú podrobne diskutované modifikátory účinku liečby pre refraktérnu gMG. Nie je jasné, či boli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy v modifikátoroch efektu liečby v zahrnutých štúdiách.
- V rámci predloženej NMA1 DR predložil aj alternatívny scenár (analýza senzitivity č. 1), v ktorom do siete zahrnul aj klinické štúdie fázy 2. Vzhľadom na nízky počet účastníkov v klinických štúdiách fázy 2 nemalo ich zahrnutie výrazný vplyv na výsledky NMA1.

#### Externá validita

##### MG0003

Externú validitu štúdie MG0003 považujeme za nedostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte, nakoľko nezahŕňa porovnanie s relevantnými komparátormi. Ako problematické sme identifikovali nasledujúce body:

- Klinická štúdia MG0003 zahŕňala prevažne pacientov s pozitivitou na protilátky voči AChR (AChR-Ab+). Klinický dôkaz pre subpopuláciu pacientov s pozitivitou na protilátky MuSK (MuSK-Ab+) považujeme za neistý, nakoľko v ramenách bol nízky počet účastníkov MuSK-Ab+. Výsledok analýzy podskupín podľa druhu protilátok nebol zo strany DR predložený.

- Podiel pacientov s MuSK-Ab+ v klinickej štúdií MG0003 vo výške 10,5 % nekorešponduje s predpokladaným podielom pacientov s MuSK-Ab+ na Slovensku. DR podľa prieskumu odborníkov predpokladá na Slovensku ■ % zastúpenie subpopulácie MuSK-Ab+. Vzhľadom na skutočnosť, že odpoveď na liečbu medzi subpopuláciami MuSK-Ab+ a AChR-Ab+ môže byť rôzna, výsledky nemusia byť prenositeľné na slovenský kontext.
- Podľa protokolu štúdie MG0003 boli pacienti po podaní záchranej liečby IVIg z klinickej štúdie vylúčení. SPC lieku Rystiggo umožňuje podávanie IVIg min. 2 týždne po podaní ROZA, pri súbežnom podávaní SPC odporúča monitorovať oslabenú činnosť týchto liekov. Štúdia MG0003 však neposkytuje klinický dôkaz o účinnosti lieku Rystiggo u pacientov po záchranej terapii IVIg.
- Populácia zahrnutá do klinickej štúdie MG0003 nekorešponduje s populáciou definovanou v požadovanom IO podľa DR. Na základe inklúzných kritérií neboli do štúdie MG0003 zahrnutí refraktérni pacienti podľa definície v požadovanom IO. Pre NICE bola predložená post-hoc analýza pre subpopuláciu refraktérnych pacientov, ktorí okrem pôvodných inklúzných kritérií štúdie spĺňali podmienku o  $\geq 2$  predchádzajúcich liečbach MG (nereagujú adekvátne na liečbu prednizónom a aspoň 2 nesteroidnými imunosupresívami v maximálnej bezpečnej dávke po primeranej dobe). Klinickí experti pre EAG uviedli, že celková populácia v klinickej štúdií MG0003 by mohla odzrkadľovať refraktérnych pacientov s gMG. Na základe inklúzných kritérií boli do štúdie podľa EAG zahrnutí pacienti, u ktorých bola liečba IVIg/PLEX zvažovaná a teda pravdepodobne korešpondujú s populáciou refraktérnych [48].

Problematicky hodnotíme aj nesúlad medzi IO liekov Soliris a Vyvgart a požadovaným IO pre liek Rystiggo z pohľadu požadovaného MG-ADL skóre. V prípade IO lieku Rystiggo je liečba hrazená pacientom s MG-ADL skóre  $\geq 3$  z iných ako okulárnych symptómov. V prípade liekov Soliris a Vyvgart je liečba hrazená pacientom s MG-ADL skóre  $\geq 6$  (Soliris)/ $\geq 5$  (Vyvgart) bez ohľadu na pôvod symptómov. Hoci je IO jednotlivých liekov formulované rôzne, v klinickej praxi predpokladáme významný prekryv týchto populácií.

IO lieku Vyvgart navyše obsahuje pravidlo pre ukončenie liečby v prípade relapsu a následnej hospitalizácie spojenej s podaním záchranej terapie (IVIg, PLEX).

#### NMA1

Externú validitu predloženej NMA1 považujeme za nízku, znižujú ju nasledujúce skutočnosti:

- Klinické štúdie tvoriace relevantnú sieť NMA1 pre toto hodnotenie z pohľadu relevantných komparátorov (MG0003 a ADAPT) nedisponujú dátami pre refraktérnu subpopuláciu. Máme za to, že predložená NMA1 tak nereportuje výsledky pre porovnanie ROZA+SoC voči komparátorom ECU+SoC/EFGA+SoC v relevantnej populácii. Samotná NMA1 uvádza, že výsledky týkajúce sa refraktérnej populácii treba interpretovať s opatrnosťou, nakoľko niektoré zahrnuté štúdie do NMA1 nereportujú dáta pre refraktérnu subpopuláciu. Ako obzvlášť problematickú sme identifikovali klinickú štúdiu ADAPT (porovnáva EFGA voči PLA), do ktorej podľa inklúzných kritérií boli zaradení pacienti so stabilnou liečbou aspoň jedným liečivom na MG.
- Predložená NMA1 nedefinuje pojem refraktérna gMG, nie je preto jasné, či je v súlade s definíciou podľa požadovaného IO zo strany DR.
- Predložená NMA1 reportuje výsledky účinnosti pre celkovú populáciu gMG bez ohľadu na druh MG protilátok. Vzhľadom na nízky podiel pacientov s obsahom MuSK-Ab+ v zahrnutých štúdiách ADAPT a MG0003 a žiadny podiel v štúdií REGAIN, predpokladáme, že vykonanie analýzy podskupín podľa druhu protilátok je neuskutočiteľné.

#### 4.6.2 Prebiehajúce štúdie

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

#### 4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je nevykonanie prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

#### 4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

**Pridanie ROZA k SoC nepreukázalo prínos v liečbe refraktérnej MG voči žiadnemu z komparátorov. Pre účely hodnotenia považujeme prínos prídavnej liečby ROZA v porovnaní s prídavnou liečbou ECU/EFGA za podobný.**

**Priame porovnanie ROZA+SoC s relevantnými komparátormi nie je dostupné. Na základe výsledkov predloženej NMA1 dosahovalo pridanie ROZA k SoC [redacted] voči EFGA+SoC a [redacted] voči ECU+SoC. [redacted].**

Mortalita sa v štúdiách MG0003 a MG0007 sledovala len v rámci hodnotenia bezpečnosti. V klinickej štúdii MG0003 nenastalo žiadne úmrtie. V klinickej štúdii MG0007 bolo reportovaných 5 úmrtí, žiadne však nebolo označené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou [44]. Mortalita nebola v predloženej NMA1 sledovaná.

DR predložil komparatívne dáta týkajúce sa účinnosti len voči PLA z klinickej štúdie MG0003. Klinická štúdia MG0003 preukázala štatisticky významný prínos ROZA voči PLA v ukazovateli CFB v skóre MG-ADL v 43. dni od východiskovej hodnoty. Zmena od východiskovej hodnoty MG-ADL bola v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg -3,370 bodov a v ramene PLA -0,784 bodov. Rozdiel medzi ramenami tak bol -2,586 bodov (95 % CI -4,901 až -1,249;  $p < 0,001$ ) v prospech ROZA. DR za klinicky významnú považuje 2-bodovú zmenu v MG-ADL. Konsenzuálne odporúčania expertov na zlepšenie a štandardizáciu hodnotenia pacientov s gMG uvádzajú, že MCID pre MG-ADL nie je stanovené [49]. Nakoľko sme identifikovali niekoľko publikácií, ktoré považujú za klinicky významnú 2-bodovú zmenu [56, 57] a zároveň ju za klinicky významnú považovala aj agentúra NICE [55], akceptujeme ju a výsledky považujeme za klinicky významné. Oslovený odborník tiež uviedol, že pokles o 2 body v skóre MG-ADL považuje za klinicky významnú zmenu.

V predloženej NMA1 pridanie ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg k SoC [redacted] voči režimu EFGA+SoC a ECU+SoC [redacted] MG-ADL skóre. [redacted]. Prídavná liečba ROZA+SoC v porovnaní s EFGA +SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]). Liečba ROZA+SoC v porovnaní s ECU+SoC mala za následok [redacted] skóre MG-ADL v porovnaní s východiskovou hodnotou o [redacted] bodov (95 % CrI; [redacted]). Vzhľadom na heterogenitu zahrnutých štúdií reportujeme výsledky modelu náhodných efektov.

Klinická štúdia MG0003 preukázala štatisticky významný prínos ROZA voči PLA v dosahovaní klinicky významnej odpovede na liečbu, ktorá bola definovaná ako  $\geq 2$ -bodové zlepšenie MG-ADL skóre. Na 43. deň bol pozorovaný viac ako dvojnásobný podiel respondérov v ramene ROZA (71,9 %) v porovnaní s ramenom PLA (31,3 %).

Predložená NMA1 definovala odpoveď na liečbu ako  $\geq 3$ -bodové zlepšenie MG-ADL skóre. Prídavná liečba ROZA v dávke  $\approx 7$  mg/kg k SoC [redacted] odpovede na liečbu vyjadrenú ako OR v porovnaní s liečbou EFGA+SoC a ECU+SoC ([redacted]). Výsledky [redacted]. V prípade porovnania ROZA vs. EFGA dokonca možno hovoriť aj o [redacted].

DR predložil komparatívne dáta týkajúce sa kvality života len voči PLA z klinickej štúdie MG0003. Klinická štúdia MG0003 preukázala numerické zlepšenie (t. j. bodové zníženie) v kvalite života prostredníctvom dotazníka MG-QoL15r po 1 cykle liečby ROZA v porovnaní s východiskovou hodnotou voči PLA. V ramene ROZA bolo zaznamenané zlepšenie o -4,0 a v ramene PLA zlepšenie o -1,3 bodov. Podľa konsenzu odborníkov [49] a NICE nie je pre dotazník MG-QoL15r stanovená hodnota MCID [55]. NIHO dohľadaná publikácia Wolfe et al. uvádza MCID hodnotu pre rozdiel medzi ramenami -2,97. Podľa uvedenej publikácie tak rozdiel medzi liečbami na úrovni -2,7 bodov nemožno považovať za klinicky významný. Závery o klinickej významnosti nie je možné jednoznačne vyvodiť.

DR neuvádza pre výsledky z dotazníka MG-QoL15r údaje o štatistickej významnosti. Závery o štatistickej významnosti tak nie je možné vyvodiť.

DR nereportuje CFB pre skóre indexovej utility z dotazníka EQ-5D-5L, reportované sú len zmeny na stupnici VAS. Na stupnici VAS bolo zaznamenané zlepšenie v ramene ROZA  $\approx 7$  mg/kg na úrovni 12,2 bodov, v ramene PLA bolo zaznamenané zlepšenie o 6,1 bodov. Rozdiel medzi ramenami je tak na úrovni 6,1 bodov. Podľa vyššie zmienenej publikácie Wolfe et al. nie je takýto rozdiel medzi liečbami považovaný za klinicky významný – publikácia Wolfe et al. uvádza ako MCID hodnotu priemerného rozdielu medzi liečbami hodnotu 9,09.

Mieru vyplnenia dotazníkov považujeme za vysokú, čo však pravdepodobne súvisí s krátkym trvaním štúdie MG0003.

Dáta týkajúce sa kvality života v porovnaní s relevantnými komparátormi ECU+SoC a EFGA+SoC neboli predložené, DR predložená NMA1 kvalitu života nesledovala.

DR predložil komparatívne dáta týkajúce sa bezpečnosti len voči PLA z klinickej štúdie MG0003, ktorá sledovala účinnosť a bezpečnosť po 1 cykle liečby ROZA. DR síce predložil aj výsledky bezpečnosti z dlhodobejšieho sledovania z OLE štúdie MG0007, uvedené dáta však nereportujú komparatívnu bezpečnosť a vzhľadom na predpokladané chronické podávanie ROZA, ich tiež nepovažujeme za dostatočné dlhé.

V klinickej štúdií MG0003 bol pozorovaný vyšší výskyt TEAE a TEAE označených ako súvisiacich s liečbou v ramene ROZA v porovnaní s ramenom PLA. Výskyt TEAE stupňa  $\geq 3$  a prerušenie liečby kvôli TEAE bolo medzi ramenami PLA a ROZA  $\approx 7$  mg/kg podobné. Podiel pacientov so závažnými TEAE bol medzi ramenami tiež podobný.

Dáta združenej analýzy naznačujú, že pri opakovanom cyklickom podávaní ROZA sa významne nezvyšuje incidencia TEAE. Väčšina TEAE reportovaná v združenej analýze bola miernej alebo strednej závažnosti. EAG súhlasila, že výsledky bezpečnosti pre post-hoc analyzovanú refraktérnu subpopuláciu sú podobné s výsledkami celkovej populácie v klinickej štúdie MG0003 [55, str. 364].

Dáta týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní s relevantnými komparátormi ECU+SoC a EFGA+SoC neboli predložené, DR preložená NMA1 bezpečnosť nesledovala.

Neistota vyplýva z krátkeho trvania klinickej štúdie MG0003 a nepredloženia priameho porovnania s relevantnými komparátormi. Usudzujeme, že dlhodobý komparatívny prínos ROZA voči PLA nebol preukázaný, čo považujeme v kontexte dlhodobej liečby refraktérnej MG za problematické. Neistotu plynúcu z nepreukázania dlhodobého prínosu zmierňuje pravidlo o ukončení liečby v prípade nezníženia MG-ADL skóre aspoň o 2 body alebo viac, ktoré je zahrnuté do požadovaného IO. Neistotou je aj to, že populácia zahrnutá do klinickej štúdie MG0003 nemusí korešpondovať s populáciou relevantnou pre toto hodnotenie odvodenou z požadovaného IO. Na základe inklúzy kritérií neboli do klinickej štúdie zaradení pacienti definovaní ako refraktérni pacienti, ale pacienti, u ktorých sa zvažovala ďalšia liečba (napríklad IVIg alebo PLEX). Ako problematickú z pohľadu relevantnej populácie hodnotíme aj predloženú NMA1. Uvedená NMA1 síce reportuje výsledky pre refraktérnu populáciu, ale pre klinické štúdie zahrnuté do siete relevantnej pre naše hodnotenie uvádza, že nedisponuje dátami pre refraktérnu populáciu. Validitu NMA1 znižuje aj heterogenita zahrnutých štúdií z pohľadu definície respondérov podľa skóre MG-ADL. Validitu predloženej NMA1 hodnotíme ako nízku.

## 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. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

**ROZA pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol ROZA+SoC voči ECU+SoC ICUR vo výške 60,6-tisíc €/QALY. V porovnaní ROZA+SoC voči EFGA+SoC intervencia generuje prínos QALY (■■■) pri záporných inkrementálnych nákladoch (■■■, t. j. intervencia je šetriacou). Prahová hodnota pri danom nastavení bola 60,6-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. **Z dôvodu predpokladu podobného klinického prínosu hodnoteného liečiva ROZA a komparátorov bola zvolená analýza minimalizácie nákladov (v angl. Cost-minimization Analysis, CMA).** Všetky úpravy vykonané NIHO sú zhrnuté v časti 5.3.2 a širšie diskutované v časti 5.2.

**V NIHO nastavení dosahuje ROZA rovnaké QALY ako ECU a EFGA a inkrementálne náklady vo výške ■■■ € voči ECU a ■■■ € voči EFGA pri požadovanej úhrade. Aby bol liek Rystiggo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči DR požadovanej úhrade ■■■ € a ■■■ % voči očakávanej oficiálnej úhrade uvedenej v ZKL (pri 5 % DPH) vo výške 9 419 €.**

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je nemodelovanie následnej liečby. Pacienti zotrávajú v modeli dlhodobo bez liečby a DR tak nemodeluje veľkú časť prínosov a nákladov očakávaných v klinickej praxi. Ďalšie zdroje neistoty sú neistota ohľadom modelovania dávkovacieho režimu EFGA a nezohľadnenie zvýšenej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov.

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

Nakoľko v nastavení NIHO aplikujeme CMA, nižšie uvádzame vplyv zmien vykonaných NIHO len na inkrementálne náklady voči každému z komparátorov (ECU/EFGA).

#### 5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

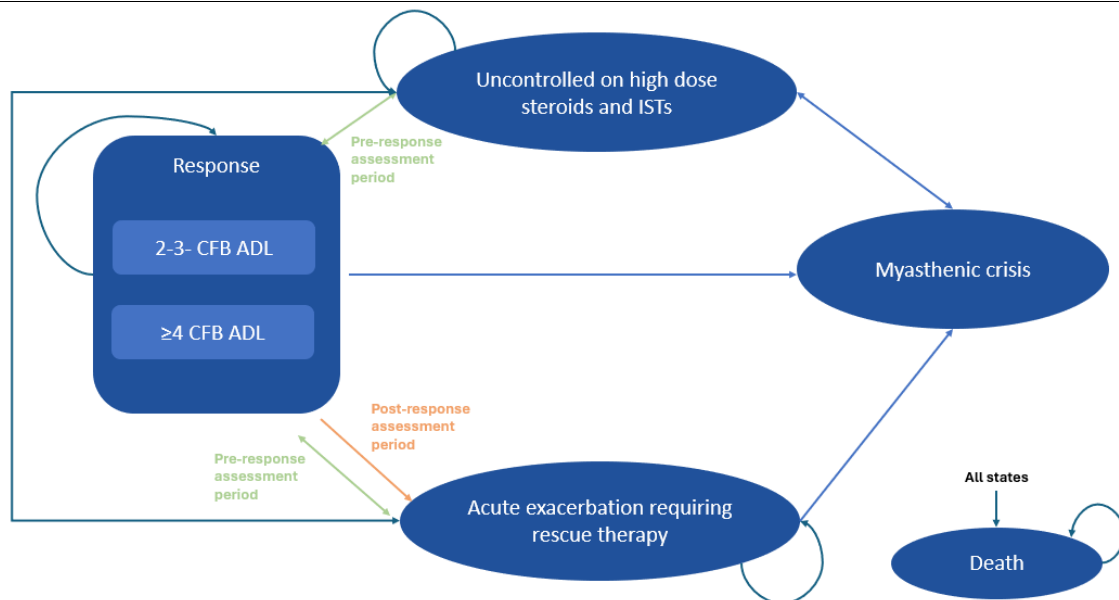
DR predložil Markovov kohortový model, ktorý rozdeľuje pacientov do zdravotných stavov na základe prechodových pravdepodobností podľa kontroly ochorenia gMG. FEM rozdeľuje pacientov do 6 zdravotných stavov (ZS):

- „Nekontrolovaný“ – Pacienti v tomto stave nedosahujú adekvátnu odpoveď na liečbe. Všetci pacienti začínajú v tomto ZS a časom sa doňho môžu vracieť.
- „2 – 3 Cfb MG-ADL“ – ZS odpovede na liečbu, kedy pacienti dosiahli zlepšenie vyjadrené cez zníženie MG-ADL skóre o 2 – 3 body voči východiskovej hodnote. U pacientov v tomto ZS sa predpokladala priemerná zmena (zníženie) skóre o ■■■ bodov.

- „ $\geq 4$  CFB MG-ADL“ – ZS odpovede na liečbu, kedy pacienti dosiahli zlepšenie vyjadrené cez zníženie MG-ADL skóre o minimálne 4 body voči východiskovej hodnote. U pacientov v tomto stave sa predpokladala priemerná zmena (zníženie) skóre o ■ bodov.
- „Exacerbácia“ – ZS náhleho zhoršenia zdravotného stavu U pacienta je prítomný aspoň jeden z nasledujúcich symptómov:
  - nová slabosť kvantifikovaná radou pre medicínsky výskum ako sila svalstva stupňa 4 alebo menej pri viac ako jednej svalovej skupine alebo na viac ako jednej končatine,
  - dyzartria s nosovou alebo nezrozumiteľnou rečou,
  - dysfágia spojená s každodenným kašľom a dusením,
  - akékoľvek zhoršenie, ktoré si vyžiadalo hospitalizáciu alebo zhoršenie príznakov, ktoré viedlo neurológa k použitiu PLEX alebo IVIg ako záchranej liečby.
- „MK“ – ZS náhleho zhoršenia zdravotného stavu bez odpovede na liečbu vyžadujúci intubáciu pacienta.
- „Smrť“

Grafické znázornenie FEM uvádza Obrázok 7. DR zvolil na modelovanie nákladovej efektívnosti lieku Rystiggo analýzu užitočnosti nákladov (CUA, z angl. cost-utility analysis). Model obsahuje komparátory ECU+SoC a EFGA+SoC (v ďalšom texte zjednodušene ako ECU a EFGA). Zvolená bola diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 2 týždne. DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Obrázok 7: Štruktúra farmako-ekonomického modelu



Zdroj: [28]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** typ zvolenej analýzy, ostatné nastavenia akceptujeme. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme typ modelu.** Evidujeme, že pre anglickú agentúru NICE DR tiež predložil Markovov typ FEM, ktorého stavy nie sú zhodné s FEM predloženým pre SR. Identifikovali sme rozdiel v spôsobe, akým boli modelované ZS odpovede na liečbu v predložených modeloch – FEM predložený agentúre NICE modeloval 3 ZS odpovede na liečbu: pokračujúca odpoveď, stabilná odpoveď a strata odpovede. Vo FEM preloženom NIHO DR modeluje v rámci odpovede len 2 ZS podľa Cfb v skóre MG-ADL opísané vyššie v texte.
- **Neakceptujeme** typ zvolenej analýzy – CUA. Analýzu typu CUA meníme na analýzu minimalizácie nákladov CMA (z angl. Cost Minimization Analysis). Na základe výsledkov predloženej NMA1 usudzujeme, že pridanie ROZA k SoC nepreukázalo prínos v liečbe refraktérnej MG voči komparátorom. Výsledky účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s komparátormi bližšie diskutujeme v časti 4. Túto zmenu vykonávame v modeli nastavením rovnakej účinnosti liečby, čo bližšie diskutujeme v časti 5.2.3. Táto zmena znižuje inkrementálne náklady ROZA voči ECU o 43,5-tisíc € a zvyšuje inkrementálne náklady ROZA voči EFGA o 9,9-tisíc €.

- **Ostatné nastavenia akceptujeme.** Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a Metodickou príručkou. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie. Nezpracovanie korekcie na polovicu cyklu (vzhľadom na zvolenú dĺžku cyklu) považujeme za adekvátne.

## 5.2.2 Populácia

Charakteristiky pacientov, ktoré sú použité vo FEM, vychádzajú z charakteristík refraktérnych pacientov zaradených do štúdie MG0003 a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 17). Zvolený bol celoživotný časový horizont (48,2 rokov).

Tabuľka 17: Charakteristiky pacientov použité vo FEM

Charakteristika	Hodnota
Priemerný vek, roky	51,80
Muži, %	39,50
Priemerná hmotnosť, kg	81,15
Priemerné BSA, m <sup>2</sup>	2,01
Priemerný BMI, kg/m <sup>2</sup>	27,83
Priemerné MG-ADL skóre	8,30

Zdroj: [28]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie týkajúce sa priemerného veku **akceptujeme s neistotou**. Ostatné nastavenia **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu týkajúcu sa priemerného východiskového veku uvádzame nižšie:

- Priemerný vek pacientov s MG, ktorí sú evidovaní v registri neuromuskulárnych chorôb je podľa analýzy spoločnosti Pharm-In [58] 63,34 rokov, čo je hodnota výrazne vyššia v porovnaní s priemerným východiskovým vekom vo FEM. Spoločnosť Pharm-In v publikácii uvádza, že zdrojom týchto údajov je ad-hoc žiadosť o poskytnutie informácií zo strany NCZI. K týmto údajom nemáme prístup a z tohto dôvodu sa nám nepodarilo overiť relevantnosť týchto údajov. Nakoľko predpokladáme, že zapracovanie priemerného veku podľa publikácie Pharm-In by nemalo významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, nastavenie podľa DR akceptujeme.
- Predpokladáme, že vyšší priemerný vek pacientov s MG na Slovensku môže byť spôsobený oneskorenou diagnostikou ochorenia. Problematiku neskorej diagnostiky vo svojom vstupe zmieňuje aj patientska organizácia Belasý motýľ.

## 5.2.3 Projektovanie dlhodobého prínosu

DR modeluje dlhodobý prínos ROZA v porovnaní s komparátormi na základe:

- lepších prechodových pravdepodobností zo ZS „nekontrolovaný“ do stavov odpovede na liečbu. Pacienti v ramene ROZA majú vyššiu pravdepodobnosť, že dosiahnu odpoveď na liečbu v porovnaní s ramenami ECU a EFGA. So ZS odpovede na liečbu je asociovaná vyššia kvalita života v porovnaní so stavmi, kedy je pacient v ZS nekontrolovaný, resp. je v stave exacerbácie alebo MK.
- Pacienti v stavoch odpovede majú nižšiu pravdepodobnosť exacerbácie a MK (s ktorými je spájané zníženie kvality života) v porovnaní s pacientami v stave „nekontrolovaný“. Vzhľadom na vyššiu mieru odpovede na liečbe ROZA tak v ramene ROZA vzniká menej exacerbácií/MK (a následne aj menej úmrtí v dôsledku MK).
- Pacienti v ZS „ $\geq 4$  CFB MG-ADL“ neužívajú kortikosteroidy – neuplatňuje sa na nich vyššie riziko úmrtia. Vzhľadom na vyššiu mieru odpovede na liečbe ROZA tak v ramene ROZA vzniká menej úmrtí v dôsledku užívania kortikosteroidov.

Odvodenie jednotlivých prechodových pravdepodobností diskutujeme tematicky v nasledujúcom texte, pričom samotné hodnoty prechodových pravdepodobností sumárne uvádzajú tabuľky v časti Prechodové pravdepodobnosti (Tabuľka 21, Tabuľka 22, Tabuľka 23, Tabuľka 24, Tabuľka 25, Tabuľka 26).



## Celkové prežívanie

DR modeluje celkové prežívanie na základe všeobecnej mortality v Slovenskej republike z roku 2023, ktorú DR adjustoval o podiel mužov a žien a vek podľa klinickej štúdie MG0003. DR navyše predpokladá zvýšenú mortalitu v ZS „MK“ a z dôvodu užívania kortikosteroidov pre ZS „nekontrolovaný“ a „2 - 3 Cfb MG-ADL“. Tieto aditívne formy mortality diskutujeme v nasledujúcich bodoch:

- Na pacientov v ZS „MK“ je aplikovaná ročná miera mortality z dôvodu MK na úrovni 4,47 %, ktorú DR prepočítava na PP do stavu „smrť“ pre 2-týždňový cyklus. Hodnoty PP do stavu „smrť“ z dôvodu MK sumarizujú tabuľky v časti Prechodové pravdepodobnosti (Tabuľka 21, Tabuľka 22, Tabuľka 23, Tabuľka 24, Tabuľka 25, Tabuľka 26).
- Na pacientov je aplikovaná aj mortalita asociovaná s užívaním kortikosteroidov. Zvýšené riziko úmrtia z dôvodu užívania kortikosteroidov DR odvodil na základe hodnôt HR (pomer rizík, z angl. hazard ratio), ktoré aplikoval na úmrtnosť všeobecnej populácie, čím získal hodnotu mortalít pre jednotlivé ZS. Takto získané hodnoty mortalít sčítava a získava tak hodnotu, ktorú označuje ako celková mortalita. Celková mortalita je následne aplikovaná pre každý stav. Hodnoty HR pri užívaní kortikosteroidov v jednotlivých ZS sumarizuje Tabuľka 18. Pomery rizík boli prevzaté z hodnotenia EFGA inštitúciou CDA [59]. V ZS „ $\geq 4$  Cfb MG-ADL“ sa zvýšená mortalita z dôvodu kortikosteroidov nepredpokladá.

Tabuľka 18: Pomery rizík úmrtia pri užívaní kortikosteroidov

Zdravotný stav	HR
Nekontrolovaný stav	3,84
2 - 3 Cfb MG-ADL	1,60
$\geq 4$ Cfb MG-ADL	1,00

Zdroj: [28]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

DR predložené modelovanie mortality na základe dát pre všeobecnú populáciu a aditívnu mortalitu v ZS „MK“ **akceptujeme**. Aditívnu mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** modelovanie mortality na základe dát pre všeobecnú populáciu.
- **Akceptujeme** zvýšenú mortalitu pre pacientov v stave „MK“ v súlade s EAG [55, str. 390].
- Aditívnu mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov **neakceptujeme**, nakoľko jej zapracovanie do FEM nepovažujeme za správne.
  - V predložennom FEM DR separátne odvodzuje mortalitu pre ZS: „nekontrolovaný“, „2 - 3 Cfb MG-ADL“ a „ $\geq 4$  Cfb MG-ADL“. Násobí pri tom mortalitu všeobecnej populácie príslušnou hodnotou HR (Tabuľka 18). Následne DR vo FEM tieto 3 mortality priamo sčítava (bez váženia zastúpenia v stavoch) a získava tak hodnotu, ktorú označuje ako celková mortalita. Hodnotu celkovej mortality potom aplikuje na každý ZS s cieľom očistiť kohorty o podiel pacientov, ktorí v danom cykle umreli. Uvedený postup nepovažujeme za správny, lebo je v ňom aplikovaná mortalita všeobecnej populácie 3-krát. Na nesprávne zapracovania mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov poukazuje aj množstvo modelom vygenerovaných rokov života – LYs (z angl. life years), v porovnaní s hodnotením lieku Vyvgart, v ktorom DR tiež vychádzal z mortality všeobecnej populácie, pričom tiež navyše zohľadňoval mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov. V aktuálnom hodnotení bolo v ramene EFGA celkovo vygenerovaných 9,4 diskontovaných LYs, v rovnakom ramene bolo v rámci hodnotenia lieku Vyvgart vygenerovaných LYs [1].
  - V klinickej praxi predpokladáme, že pacienti s refraktérnou formou gMG majú vyššiu mortalitu ako všeobecná populácia z dôvodu užívania chronických liečob a komorbidít súvisiacich s MG. Agentúra NICE – EAG uviedla, že síce akceptuje nastavenie DR, ktoré modeluje mortalitu len na základe dát pre všeobecnú populáciu, na základe názoru klinických odborníkov však predpokladá, že mortalita pacientov s gMG je z dôvodu chronických terapií vyššia v porovnaní so všeobecnou populáciou. Napriek neistote EAG súhlasila so spôsobom modelovania, ktorý DR predložil, bez zohľadnenia aditívnej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov [55, str. 391].
  - Neakceptovanie aditívnej mortality nie je v súlade s hodnotením lieku Vyvgart [1], v ktorom sme zvýšenú mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov akceptovali. Nakoľko však správne zapracovanie aditívnej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov považujeme za časovo náročné a v kontexte iných NIHO zmien za málo významné, nastavenie vypíname

a neopravujeme ho. Pri správnom zapracovaní aditívnej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov by sme toto nastavenie akceptovali.

- o Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady ROZA voči ECU o 2,6-tisíc € a znižuje inkrementálne náklady ROZA voči EFGA o 13,5-tisíc €.

## Miera odpovede na liečbu

DR modeluje účinnosť intervencie a komparátorov na základe percentuálnej miery odpovede na liečbu vyjadrenú ako zníženie skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body. V prípade ROZA a EFGA je miera odpovede na liečbu dopočítaná na základe hodnôt OR PLA voči intervencii z dodatočnej NMA2 analýzy. V prípade ECU bola miera odpovede na liečbu priamo prebratá z publikácie Howard et al. 2017 [60]. Dôvodom bolo, že predložená dodatočná NMA2 analýza neobsahovala porovnanie voči ECU z dôvodu nedostupnosti dát. Hodnota OR pre porovnanie PLA voči ECU bola preto dopočítaná spätne. Miera odpovede je vo FEM aplikovaná postupne až do času hodnotenia odpovede na liečbu. Po uplynutí tohto časového bodu už nie je prechod do stavu odpovede možný. Jednotlivé časy hodnotenia odpovede na liečbu DR odvodil z príslušných pivotných štúdií pre ROZA/ECU a EFGA. Hodnoty OR PLA voči intervencii s príslušnými mierami odpovedí a čas hodnotenia odpovede pre jednotlivé intervencie vstupujúci do modelovania sumarizuje Tabuľka 19.

Tabuľka 19: Mieri odpovedí na liečbu

Intervencia	OR (PLA voči intervencii)	Miera odpovede na liečbu	Čas hodnotenia odpovede
ROZA			6,00
ECU			26,00
EFGA			10,00

Zdroj: [28]

DR pri prepočte hodnôt OR na mieru odpovede na liečbu postupoval nasledovne:

- Hodnoty OR PLA vs. ROZA/EFGA previedol na hodnoty relatívneho rizika (RR, z angl. relative risk) na základe vzorca:

$$RR[t] = \frac{OR_t}{(1 - ReferentResponse) + (ReferentResponse \times OR_t)}$$

kde:

- o Údaj „Referent Response“ predstavuje pravdepodobnosť odpovede pri podávaní PLA a je získaný z dodatočnej analýzy NMA2, jeho hodnota je ■.
- o Dolný index t indikuje, že daná hodnota je vo vzťahu k intervencii (PLA vs. intervencia).
- Vyššie získané hodnoty RR previedol na príslušné miery odpovede na liečbu intervenciou na základe vzorca:

$$Response\ rate[t] = ReferentResponse \times RR[t]$$

- Mieri odpovede na liečbu boli vo FEM následne transformované na 2-týždňové prechodové pravdepodobnosti (PP) v súlade s dĺžkou modelovaného cyklu. Takto odvodené PP určujú pravdepodobnosť prechodu zo stavu „nekontrolovaný“ do stavu odpovede na liečbu (t. j. stavov: „2 – 3 CfB MG-ADL“ alebo „ $\geq 4$  CfB MG-ADL“). V čase vyhodnotenia odpovede na liečbu je celkový podiel pacientov v stavoch odpovede rovný mieram, ktoré uvádza Tabuľka 19 vyššie (v prípade, že by sa nezohľadňovala úmrtnosť pacientov). Hodnoty PP sumarizujú tabuľky v časti Prechodové pravdepodobnosti (Tabuľka 21, Tabuľka 22, Tabuľka 23, Tabuľka 24, Tabuľka 25, Tabuľka 26).

Pacienti, ktorí na základe PP dosiahnu odpoveď, sú medzi stavu „2 – 3 CfB MG-ADL“ a „ $\geq 4$  CfB MG-ADL“ delení podľa fixného pomeru, ktorý DR prebral z dát odpovede na liečbu v 43. dni klinickej štúdie MG0003 (konkrétne z ramena ROZA  $\approx 7$  mg/kg) – ■ % pacientov prechádza do stavu „2 – 3 CfB MG-ADL“ a ■ % pacientov prechádza do stavu „ $\geq 4$  CfB MG-ADL“. Rozdelenie pacientov podľa fixného pomeru je rovnaké pre intervenciu aj komparátory.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** modelovanie rôzneho prínosu medzi intervenciou a komparátormi. **Neakceptujeme** modelovanie miery odpovede ROZA na základe prepočtov z výsledkov NMA2. Ostatné nastavenia **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Neakceptujeme** mieru odpovede na liečbu ROZA na úrovni ■ % získanú z prepočtov na základe výsledkov NMA2. V nastavení podľa NIHO používame mieru účinnosti 71,9 % získanú priamo z klinickej štúdie MG0003 pre relevantný ukazovateľ zníženie skóre MG-ADL o  $\geq 2$  body (Tabuľka 12). Výsledky účinnosti získané priamo z klinickej štúdie sú vo všeobecnosti považované za kvalitnejšie. Výsledky z klinickej štúdie preferujeme obzvlášť v situácii, kedy validitu predloženej NMA považujeme za nízku. Aplikovanie miery odpovede priamo z pívotnej klinickej štúdie v porovnaní s mierami odpovedí odvodenými z NMA preferovala aj EAG [55, str. 387]. Uvedená zmena znižuje inkrementálne náklady v porovnaní ROZA voči EFGA o 8,2-tisíc € a znižuje inkrementálne náklady o 101,4-tisíc € v porovnaní ROZA voči ECU.
- **Neakceptujeme** modelovanie rôzneho prínosu medzi intervenciou a komparátormi. Vzhľadom na skutočnosť, že DR nepreukázal prínos ROZA voči komparátorom EFGA a ECU, v nastavení podľa NIHO hodnotíme nákladovú efektívnosť ROZA prostredníctvom CMA. Dôvody pre voľbu CMA podrobne diskutujeme v časti 5.2.1. S cieľom nastaviť rovnaký prínos medzi ROZA a komparátormi v nastavení podľa NIHO používame rovnakú mieru odpovede na liečbu a rovnaké časy vyhodnotenia odpovede na liečbu:
  - Mieru odpovede nastavujeme pre ROZA, ECU aj EFGA na hodnotu 71,9 % v súlade s účinnosťou ROZA nameranou v klinickej štúdii MG0003. Vplyv zmeny na inkrementálne náklady je reportovaný v predchádzajúcom bode.
  - Čas hodnotenia odpovede nastavujeme pre ROZA, ECU aj EFGA na hodnotu 6 týždňov v súlade s pôvodným nastavením DR pre ROZA. Diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:
    - EAG preferovala rovnaké nastavenie [55, str. 387], pričom vychádzala z vyjadrenie expertov, podľa ktorých sa v klinickej praxi odpoveď na liečbu hodnotí dokonca skôr – po približne 1-2 týždňoch liečby.
    - SPC lieku Soliris uvádza, že klinická odpoveď sa obvyčajne dosiahne po 12 týždňoch liečby [67]. DR modelovaný 26-týždňový interval na zhodnotenie účinku liečby ECU aj preto považujeme za prídlhý.
    - Evidujeme skutočnosť, že IO liekov Soliris a Vyvgart a požadované IO lieku Rystiggo uvádzajú až 6 mesačné obdobie na zhodnotenie prínosu liečby. Máme však za to, že 6-mesačné pravidlo na ukončenie liečby nereflektuje klinickú prax dosiahnutia odpovede, a preto ho v modelovaní nezohľadňujeme.
    - Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady ROZA voči ECU o 75,0-tisíc € a ROZA voči EFGA o 15,7-tisíc €.
- **Akceptujeme** fixné delenie respondérov medzi stavy odpovede „2 – 3 Cfb MG-ADL“ a „ $\geq 4$  Cfb MG-ADL“.

#### **Stav exacerbácie a MK**

PP do stavu „exacerbácie“ a „MK“ je rôzna podľa toho, či je pacient v stave „nekontrolovaný“ alebo v niektorom z dvoch stavov odpovede na liečbu. Odvodenie PP do stavov „exacerbácia“ a „MK“ diskutujeme v nasledujúcich bodoch:

- Ročná miera výskytu exacerbácie v stavoch odpovede na liečbu bola odvodená z ročnej miery výskytu exacerbácie akejkoľvek závažnosti na úrovni 0,244 podľa publikácie Abuzinadah et al. 2021 [61]. Pre odvodenie ročnej miery výskytu exacerbácie v ZS „nekontrolovaný“ bolo na hodnotu 0,244 aplikované RR = 2,67 z rovnakej publikácie, čím DR získal ročnú mieru výskytu exacerbácie na úrovni 0,651.
- Ročná miera výskytu MK v stave odpovede na liečbu vychádzala z výskytu exacerbácií vyžadujúcich intubáciu a bola odhadnutá na 0,023 podľa rovnakej publikácie Abuzinadah et al. 2021 [61]. Pre odvodenie ročnej miery výskytu MK ZS „nekontrolovaný“ bolo na hodnotu 0,0231 aplikované RR = 2,67, čím DR získal ročnú mieru výskytu MK na úrovni 0,062.

Ročné miery klinických udalostí exacerbácie a MK v jednotlivých zdravotných stavoch sumarizuje Tabuľka 20. Nakoľko v klinickej praxi je možné aj zhoršenie z exacerbácie do stavu MK, FEM uplatňuje na všetkých pacientov v stave „exacerbácie“ aj ročnú mieru vzniku MK na úrovni 0,184 podľa publikácie [62].

Ročné miery výskytu udalostí DR pre účely FEM prepočítava na 2-týždňové PP v súlade s dĺžkou cyklu. Hodnoty PP sumarizujú tabuľky v časti Prechodové pravdepodobnosti (Tabuľka 21, Tabuľka 22, Tabuľka 23, Tabuľka 24, Tabuľka 25, Tabuľka 26).

Tabuľka 20: Ročné miery klinických udalostí v jednotlivých ZS

	Exacerbácia	Myastenická kríza
Nekontrolovaný zdravotný stav	0,651	0,062
Stav odpovede na liečbu	0,244	0,023

Zdroj: [28]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**S neistotou akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. S predloženým nastavením DR súhlasila aj EAG agentúra NICE [55, str. 390]. Zdrojom neistoty je využitie externých zdrojov na modelovanie nákladovej efektívnosti.

## Ukončenie liečby

DR v predloženom FEM počíta s rôznymi typmi ukončenia liečby:

- Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej odpovede na liečbu v čase hodnotenia odpovede na liečbu u všetkých pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď na liečbu. V prípade, ak pacient nedosiahol odpoveď do času, v ktorom sa vyhodnocuje odpoveď na liečbu, liečbu ukončuje (t. j. PP do stavov odpovede na liečbu zo stavu nekontrolovaný sú v čase po hodnotení odpovede na liečbu rovné 0).
- Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej tolerancie liečby na úrovni 0,59 % na modelový 2-týždňový cyklus. Aplikuje sa aj na pacientov, u ktorých bola dosiahnutá odpoveď na liečbu (prechod zo stavov „2 – 3 Cfb MG-ADL“ a „≥ 4 Cfb MG-ADL“ do stavu „nekontrolovaný stav bez liečby“). Táto miera prerušenia liečby bola odvodená zo všeobecnej miery prerušenia liečby pre ťažkosti s adherenciou k dlhodobej intravenózne biologickému liečbe, ktorá bola použitá v podaní ECU inštitútu CDA na úrovni 7,7 %/6 mesiacov [63].
- Prerušenie z dôvodu exacerbácie/MK (prechod zo stavov „exacerbácia“/„MK“ do stavu „nekontrolovaný stav bez liečby“).

Hodnoty PP sumarizujú tabuľky v časti Prechodové pravdepodobnosti (Tabuľka 21, Tabuľka 22, Tabuľka 23, Tabuľka 24, Tabuľka 25, Tabuľka 26).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**S neistotou akceptujeme** nastavenie DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch.

- **S neistotou akceptujeme** 7,7 % mieru ukončenia liečby u respondérov za obdobie 6 mesiacov podľa hodnotenia lieku Soliris (ECU) agentúrou CDA. Súhlasíme s predpokladom DR, že FEM má zohľadňovať aj možné ukončenie liečby u respondérov (napr. z dôvodu problémov s adherenciou na dlhodobú i.v. liečbu). Numerickú hodnotu aplikovanú vo FEM však považujeme za zdroj neistoty. Klinickí experti uviedli, že pravdepodobne nebudú s ukončením liečby ECU čakať do bodu, kedy pacient prestane adherovať na liečbu ECU. Vyjadrili sa, že liečbu ECU budú v klinickej praxi pravdepodobne ukončovať po približne 2 rokoch, s cieľom identifikovať, či pacient dokáže mať stabilizované ochorenie aj na samotnej liečbe SoC. [63]. Vo FEM predloženom NIHO je na liečbe ECU v 2. roku ■ % pacientov. Agentúra CDA v hodnotení uviedla, že miera ukončenia pre respondérov 7,7 %/6 mesiacov nereflektuje použitie ECU v klinickej praxi a predložila 2 alternatívne scenáre, v ktorých mieru ukončenia 7,7 %/6 mesiacov zdvojnásobila alebo vydělila dvoma. Na základe uvedeného usudzujeme, že použitá miera ukončenia liečby u respondérov je zdrojom neistoty v ramene ECU a aj v ostatných ramenách, nakoľko jej prenositeľnosť na ostatné liečivá je otázna.
- Ostatné nastavenia **akceptujeme**.

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos ROZA časom v stave odpovede nevyprchá – PP určujúca s akou pravdepodobnosťou pacient zotrúva v stave odpovede je konštantná počas všetkých modelovaných cyklov. DR nemodeluje ďalší prínos po ukončení liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **s neistotou akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie DR, pri ktorom liečba nemá ďalší prínos po jej ukončení.

- S neistotou akceptujeme** nastavenie DR nezohľadňujúce postupné vyprchanie prínosu. V nastavení podľa DR je v každom modelovanom cykle na kohortu pacientov v stave odpovede (t. j. ZS „2 – 3 Cfb MG-ADL“ a „≥ 4 Cfb MG-ADL“) aplikovaná PP = ■, ktorá vyjadruje, aký podiel pacientov zotrva v stave odpovede. Za klinicky plauzibilnejšie by sme považovali nastavenie, v ktorom by sa táto PP časom znižovala, čo by vyjadrovalo postupné vyprchanie prínosu. Postupné vyprchanie prínosu nie je modelované ani prostredníctvom prechodu zo stavu „≥ 4 Cfb MG-ADL“ do stavu „2 – 3 Cfb MG-ADL“, nakoľko takýto prechod model neumožňuje. V aktuálnom nastavení DR pacienti zo stavu „≥ 4 Cfb MG-ADL“ prechádzajú rovno do stavu „nekontrolovaný“/„exacerbácia“/„MK“ bez postupného zhoršenia sa cez ZS „2 – 3 Cfb MG-ADL“. Nastavenie s postupným vyprchaním prínosu v predložennom FEM nie je možné, preto nastavenie DR s neistotou akceptujeme.

## Prechodové pravdepodobnosti

Nasledujúce tabuľky uvádzajú sumár PP pre intervenciu a komparátory, pričom odvodenie konkrétnych hodnôt je popísané vyššie v texte príslušných podkapitolách. Uvádzajú zvlášť PP do času hodnotenia odpovede na liečbu a PP po hodnotení odpovede na liečbu (časový bod, v ktorom je vyhodnotená odpoveď na liečbu podľa DR uvádza Tabuľka 19).

Tabuľka 21: ROZA – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	Cfb ≥4	Cfb 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)	■							
NS (bez liečby)		■						
Cfb ≥4			■					
Cfb 2-3				■				
EXC (na liečbe)					■			
EXC (bez liečby)						■		
MK							■	
MK smrť								■

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

Tabuľka 22: ROZA – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	Cfb ≥4	Cfb 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)	■							
NS (bez liečby)		■						
Cfb ≥4			■					
Cfb 2-3				■				
EXC (na liečbe)					■			
EXC (bez liečby)						■		
MK							■	
MK smrť								■

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

Tabuľka 23: ECU – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	Cfb ≥4	Cfb 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)	■							
NS (bez liečby)		■						
Cfb ≥4			■					
Cfb 2-3				■				
EXC (na liečbe)					■			
EXC (bez liečby)						■		
MK							■	
MK smrť								■

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

Tabuľka 24: ECU – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	CfB $\geq 4$	CfB 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)								
NS (bez liečby)								
CfB $\geq 4$								
CfB 2-3								
EXC (na liečbe)								
EXC (bez liečby)								
MK								
MK smrť								

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

Tabuľka 25: EFGA – PP do jednotlivých zdravotných stavov do času hodnotenia odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	CfB $\geq 4$	CfB 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)								
NS (bez liečby)								
CfB $\geq 4$								
CfB 2-3								
EXC (na liečbe)								
EXC (bez liečby)								
MK								
MK smrť								

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

Tabuľka 26: EFGA – PP do jednotlivých zdravotných stavov po hodnotení odpovede na liečbu

	NS (na liečbe)	NS (bez liečby)	CfB $\geq 4$	CfB 2-3	EXC (na liečbe)	EXC (bez liečby)	MK	MK smrť
NS (na liečbe)								
NS (bez liečby)								
CfB $\geq 4$								
CfB 2-3								
EXC (na liečbe)								
EXC (bez liečby)								
MK								
MK smrť								

EXC: exacerbácia; NS: nekontrolovaný stav

Zdroj: [28]

## 5.2.4 Údaje o kvalite života

DR vo FEM použil hodnoty utilít v závislosti od stavu pacienta uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). Rovnaké hodnoty boli aplikované pre intervenciu aj komparátory. Hodnoty utilít DR odvodil na základe regresného modelu. Nakoľko sa hodnoty utilít uvedené vo FER nezhodujú s hodnotami vo FEM, uvádzame hodnoty z FEM.

Tabuľka 27: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Utility
Nekontrolovaný zdravotný stav	
CfB MG-ADL 2 – 3 body	
CfB MG-ADL $\geq 4$ body	

Zdroj: [28]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nakoľko pri analýze typu CMA v scenári podľa NIHO nemajú hodnoty utilít a disutilít vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. V rámci hodnotenia sme preto nepovažovali za potrebné podrobne zhodnotiť nastavenia týkajúce sa kvality života. V prípade, ak by sa prínos ROZA voči komparátorom akceptoval a zvolila by sa analýza typu CUA, hodnoty utilít by bolo potrebné podrobiť podrobnejšiemu skúmaniu a pravdepodobne ich neakceptovali, nakoľko sa javia byť v porovnaní s utilitami použitými v hodnotení lieku Vyvgart za prinízke.

### 5.2.5 Klinická bezpečnosť

Bezpečnosť nebola do hodnotenia nákladovej efektívnosti zahrnutá.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Nepredpokladáme zásadné rozdiely v nákladoch na AE medzi ramenami, preto akceptujeme CMA bez modelovania nákladov na AE.

### 5.2.6 Náklady

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

V predloženej FEM podľa DR pacienti zotrvávajú na liečbe podľa PP pre ukončenie liečby, ktoré podrobne diskutujeme v časti 5.2.3 – Ukončenie liečby. PP ukončenia liečby sú rovnaké pre intervenciu a komparátory.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** nastavenie podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v príslušnej časti 5.2.3.

#### Náklady na intervenciu a komparátory

DR použil náklady na balenia komparátorov podľa Zoznamu kategorizovaných liekov pre 10/2024. Náklad na liek Rystiggo 1x2 ml/280 mg bol stanovený na základe navrhovanej dôvernej úhrady. Jednotkové náklady na lieky Soliris (ECU), Vyvgart (EFGA) a Rystiggo (ROZA) sumarizuje Tabuľka 28.

Vzhľadom na rôzne dávkovacie režimy (EFGA a ROZA sa podávajú cyklicky, ECU kontinuálne) DR zvolil pri modelovaní nákladov na lieky na cyklus rôzne prístupy:

- ECU sa podáva kontinuálne bez ohľadu na hmotnosť pacienta v nasledujúcom dávkovacom režime:
  - Úvodná fáza: 900 mg ECU každý týždeň počas prvých 4 týždňov.
  - Udržiavacia fáza: 1 200 mg ECU počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg ECU každých 14 ± 2 dní. V modeli sa aplikuje priemerný čas 14 dní.

DR tak modeluje rôzne náklady na prvé dva modelované cykly (náklad na cyklus vo výške 19 119,54 €) a na nasledujúce cykly (náklad na cyklus 12 746,36 €).
- ROZA a EFGA sa podávajú cyklicky:
  - Rôzne dlhé cykly podávania liečby (počas ktorých sa ROZA/EFGA podáva 1x/týždenne) sú striedané obdobím, počas ktorého pacient liečbu neužíva. Dĺžka pauzy medzi cyklami liečby je individuálna podľa stavu pacienta. V prípade EFGA je minimálna dĺžka pauzy medzi cyklami liečby 4 týždne, ROZA nemá minimálnu pauzu medzi cyklami definovanú.
  - Dávka ROZA a EFGA vychádza z hmotnosti pacienta. Dávkovanie ROZA podľa hmotnosti uvádza Tabuľka 5. EFGA sa podáva v dávke 10 mg/kg.
  - Náklad na jedno podanie ROZA/EFGA DR počíta ako násobok:
 
$$\text{náklad na 1 mg liečiva} * \text{dávka v mg podľa hmotnosti pacienta,}$$

pričom v prípade ROZA DR vychádzal z priemernej hmotnosti pacientov v klinickej štúdií MG0003 na úrovni 81,2 kg. K hmotnosti 81,2 kg podľa SPC lieku Rystiggo prislúcha dávka 560 mg. V prípade EFGA DR cez normálnu distribúciu hmotnosti vypočítal hmotnosť, ktorú vynásobil dávkou 10 mg/kg.
  - Vzhľadom na cyklické podávanie ROZA a EFGA DR vo FEM prepočítava náklad na podanie na 1 modelovaný 2-týždňový cyklus. V náklade na cyklus DR zohľadňuje aj obdobie pauzy, kedy sa liečby nepodáva:

- V prípade ROZA vychádza z dát, podľa ktorých bol priemerný ročný počet podaných cyklov liečby 3,4 a priemerný ročný počet podaných infúzií 17,8.
- V prípade EFGA DR predpokladá minimálnu pauzu medzi cyklami v trvaní 4 týždne.

Tabuľka 28: Jednotkové náklady na lieky podľa DR

ŠÚKL kód	Liek	Doplnok názvu	ÚZP
5244E	Rystiggo 140 mg/ml injekčný roztok	sol inj 1x2 ml/280 mg (liek.inj.skl.)	■ €
43567	Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x30 ml/300 mg (liek.inj.skl.)	3 186,59 €
1841E	Vyvgart 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x20 ml/400 mg (liek.inj.skl.)	8 986,11 €

Zdroj: [28]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na balenia liekov pre komparátory, náklady sme upravili podľa dohodnutej zľavy na balenie uzatvorenej prostredníctvom zmluvy o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. managed entry agreement). Použité úhrady sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 29). Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady o ■ v porovnaní ROZA voči ECU a o ■ € v porovnaní ROZA voči EFGA.
- **Akceptujeme** spôsob, akým DR odvodil náklady na cyklus pre liečbu ECU.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR odvodil náklad na cyklus liečby ROZA a EFGA. Konzistentne s predchádzajúcimi hodnoteniami sme náklad na podanú dávku ROZA a EFGA vypočítali na základe log-normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov. Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady ROZA voči ECU o 28-tisíc € a znižuje inkrementálne náklady ROZA voči EFGA 43,5-tisíc €.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR zohľadnil cyklické podávanie ROZA a EFGA pri výpočte nákladov na jeden modelovaný cyklus liečby vo FEM. V nastavení NIHO aplikujeme v ramene EFGA aj ROZA rovnakú pauzu medzi cyklami liečby. Diskusiu k tejto problematike uvádzame v nasledujúcich bodoch:
  - Máme za to, že spôsob DR zvyhodňuje rameno ROZA, nakoľko v ňom DR zohľadnil priemerný ročný počet podaných cyklov/infúzií, zatiaľ čo v ramene EFGA aplikuje podľa SPC minimálnu pauzu medzi cyklami, čo neodrzrkadľuje klinickú prax. V praxi predpokladáme, že priemerný pacient na liečbe EFGA má medzi cyklami dlhšiu pauzu ako je minimálna pauza v trvaní 4 týždne.
  - Predĺženie pauzy medzi cyklami liečby považujeme za potenciálny prínos liečby, nakoľko dĺžka pauzy medzi cyklami liečby závisí v prípade ROZA a EFGA od klinického stavu pacienta – v prípade dobrého klinického stavu je pauza medzi liečebnými cyklami dlhšia. Vzhľadom na skutočnosť, že DR nepreukázal klinický prínos ROZA pre podobný ukazovateľ, aplikujeme rovnako dlhú pauzu medzi cyklami liečby v ramene ROZA aj EFGA.
  - Pri výpočte pauzy medzi cyklami liečby ROZA a EFGA, sme vychádzali z priemerného ročného počtu podaných cyklov liečby ROZA 3,4. V NIHO nastavení preferujeme vychádzať z počtu cyklov namiesto priemerného ročného počtu podaných infúzií 17,8, nakoľko počet podaní infúzií môže v sebe zahŕňať aj podania v rámci neukončených cyklov. Údaj o ročnom počte podaných cyklov liečby preto považujeme za relevantnejší.
  - SPC lieku EFGA [68] uvádza, že v celkovej populácii pivotnej klinickej štúdie bol interval do začatia druhého liečebného cyklu v skupine s EFGA 13 týždňov od úvodnej infúzie prvého liečebného cyklu. Vzhľadom na 4 týždňový cyklus podávanie EFGA, tak bola pauza v celkovej populácii 9 týždňov. V NIHO nastavení je predpokladaná pauza medzi cyklami 9,29 týždňov. Údaje v SPC tak indikujú, že NIHO nastavenie je klinicky plauzibilnejší v porovnaní s DR scenárom.
  - Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne Náklady v porovnaní ROZA voči ECU o 76,4-tisíc € a v porovnaní ROZA voči EFGA o 391-tisíc €.



Tabuľka 29: Jednotkové náklady na lieky podľa NIHO

ŠÚKL kód	Liek	Doplnok názvu	ÚZP podľa DR	ÚZP podľa MEA
5244E	Rystiggo 140 mg/ml injekčný roztok	sol inj 1x2 ml/280 mg (liek.inj.skl.)	■ €	-
43567	Soliris 300 mg koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x30 ml/300 mg (liek.inj.skl.)	3 186,59 €*	■
1841E	Vyvgart 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x20 ml/400 mg (liek.inj.skl.)	8 986,11 €*	■

\*podľa ZKL 10/2024

Zdroj: [28, NIHO prepočet podľa príslušných MEA]

## Náklady na následnú liečbu

Následná liečba nie je v scenári podľa DR modelovaná. DR predpokladá, že ROZA spolu s ECU a EFGA predstavujú poslednú líniu liečby gMG. V prípade ukončenia liečby ROZA/ECU/EFGA sa pacienti vracajú do ZS „nekontrolovaný“, kde užívajú kortikosteroidy a IS.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Máme však za to, že nemodelovanie následnej liečby je významným zdrojom neistoty. Problematiku diskutujeme v nasledujúcich bodoch:

- Nesúhlasíme s názorom DR, že ROZA/ECU/EFGA predstavujú poslednú líniu liečby. Predpoklad, že refraktérni pacienti sa po zlyhaní liečby na niektorom z liečiv ROZA/ECU/EFGA vrátia na pôvodnú liečbu pozostávajúcu z kortikosteroidov a IS nepovažujeme za klinicky plauzibilný. V klinickej praxi predpokladáme, že pacienti by po zlyhaní na liečbe ROZA v následnej liečbe mohli užívať EFGA/ECU, v prípade ďalšej progresie ochorenia IVIg/PLEX. Jednoznačný postup v prípade zlyhania na biologickej liečbe však nemožno určiť, nakoľko v medzinárodných odporúčaniach nové biologické lieky ešte neboli zohľadnené. Odborník oslovený NIHO uviedol, že ako možnú následnú liečbu po ROZA by zvažoval ECU a EFGA (resp. ravulizumab) alebo rituximab v subpopulácii MuSK-Ab+. V prípade, ak budú nové biologické lieky predstavovať nové línie liečby podávané v následnosti, predpokladáme výrazné zvýšenie inkrementálnych nákladov v porovnaní s doterajšou klinickou praxou, kedy biologiká neboli dostupné.
- Ako možnú ďalšiu líniu liečby sme identifikovali napr. chronické podávanie IVIg/PLEX, prípadne ROZA/ECU/EFGA podľa druhu predchádzajúcej liečby.
- EAG skupina NICE uviedla, že tiež nesúhlasí s predpokladom DR, že pacientom po ukončení liečby nie je modelovaná žiadna následná liečba [55, str. 391].
- Komisia pre NICE uviedla, že tiež preferuje zapracovanie následnej liečby do ekonomického modelu. Odborníci pre NICE uviedli, že v prípade ukončenia liečby ROZA by u pacientov zvažovali následné podávanie IVIg/PLEX. [64, str.19].

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V prípade lieku Soliris (ECU) DR nemodeluje vznik odpadu z dôvodu, že dávka ECU podľa SPC je fixne daná bez ohľadu na hmotnosť/povrch pacienta, pričom definované jednorazové dávky podľa SPC sú celými násobkami obsahu liekovky.

V prípade lieku Rystiggo (ROZA) DR nemodeluje vznik odpadu z dôvodu, že pri dávke na modelovanú hmotnosť sa spotrebujú presne 2 celé liekovky lieku Rystiggo.

V prípade lieku Vyvgart (EFGA) DR do nákladov zahŕňa náklady na celý počet otvorených liekoviek, ktoré sú potrebné na dosiahnutie dávky pre pacienta, čím do nákladov zahŕňa aj náklady na odpad.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** nemodelovanie odpadu na liek Soliris. V prípade liekov Rystiggo a Vyvgart je odpad na nespotrebované balenia zahrnutý vo výpočte nákladov na liečbu podľa hmotnosti z log-normálneho rozdelenia hmotnosti v nastavení NIHO.

## Ostatné náklady

DR medzi ostatné náklady zahŕňa:

- Náklady na podanie – intravenózne podanie pre ECU a EFGA a podanie subkutánnou infúziou pre ROZA. Jednotkové náklady na podanie sumarizuje Tabuľka 30.
- Náklady na zdravotné stavy – pri naceňovaní zdravotných stavov DR vychádzal z prieskumu spoločnosti Pharm-In [65]. Podkladom pre prieskum boli dáta z účtu poistenca NCZI pre rok 2022 v diagnóze G70. Pre účely modelovania boli dáta NCZI upravené podľa kvalifikovaného odhadu odborníkov. Jednotkové náklady na zdravotnú starostlivosť boli prevzaté z databázy jednotkových nákladov. Náklady a frekvenciu využívania zdravotnej starostlivosti pre ZS odpovede na liečbu a nekontrolovaný ZS sumarizuje Tabuľka 31, pre stav exacerbácia Tabuľka 32 a pre stav MK Tabuľka 33. U pacientov v terminálnom štádiu sa predpokladá jednorazový náklad vo výške 3 108,14 €.
- Náklady na SoC – predstavujú mix nákladov na jednotlivé liečivá zo skupiny SoC, pričom ich podiel bol stanovený na základe vyššie zmieneného prieskumu odborníkov. Náklady na SoC predstavujú na 1 modelovaný cyklus 29,09 €. Percentuálny podiel jednotlivých liečiv v rámci SoC a ich náklady sumarizuje Tabuľka 34.

Tabuľka 30: Náklady na podanie liečby

Liečba	Forma podania	Jednotkový náklad
Rystiggo	SC	2,29 €
Ekulizumab	IV	7,18 €
Efgartigimod alfa	IV	7,18 €

SC = subkutánné podanie, IV = intravenózne podanie

Zdroj: [28]

Tabuľka 31: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti za rok pre ZS odpovede a nekontrolovaný ZS

ZS	JN	2 - 3 Cfb MG-ADL		≥ 4 Cfb MG-ADL		Nekontrolovaný	
		Frekvencia	Náklad	Frekvencia	Náklad	Frekvencia	Náklad
Neurologické oddelenie	2 063,01 €	■	■	■	■	■	■
Neurologická JIS	3 785,24 €	■	■	■	■	■	■
Neurologická ambulancia	8,62 €	■	■	■	■	■	■
Všeobecný lekár	7,40 €	■	■	■	■	■	■
Oftalmologická ambulancia	7,69 €	■	■	■	■	■	■
Hematologické vyšetrenie	0,74 €	■	■	■	■	■	■
Biochemické vyšetrenie	9,74 €	■	■	■	■	■	■
Renálne funkcie	4,21 €	■	■	■	■	■	■
IVIg v dávke 2 g/kg - záchranná liečba	13 092,66 €	■	■	■	■	■	■
PLEX	4 608,32 €	■	■	■	■	■	■
Urgentný príjem	10,73 €	■	■	■	■	■	■
<b>Spolu*</b>	-						

\*ročné náklady sú pre účely FEM prepočítané na dĺžku cyklu

Zdroj: [28]

Tabuľka 32: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov počas exacerbácie

ZS	JN	Hospitalizácia		Ambulantná starostlivosť	
		Frekvencia	Náklad	Frekvencia	Náklad
Neurologické oddelenie	2 063,01 €	■	■	■	■
Neurologická JIS	3 785,24 €	■	■	■	■
Neurologická ambulancia	8,62 €	■	■	■	■
Všeobecný lekár	7,40 €	■	■	■	■
Hematologické vyšetrenie	0,74 €	■	■	■	■
Biochemické vyšetrenie	9,74 €	■	■	■	■
USG brucha	13,08 €	■	■	■	■
RTG pľúc	8,85 €	■	■	■	■
Spirometria	5,73 €	■	■	■	■
Renálne funkcie	4,21 €	■	■	■	■
IVIg v dávke 2g/kg - záchranná liečba	13 092,66 €	■	■	■	■
PLEX	4 608,32 €	■	■	■	■
Mix IVIg a PLEX	17 700,98 €	■	■	■	■
Fyziatria a rehabilitácia	32,16 €	■	■	■	■
Urgentný príjem	10,73 €	■	■	■	■
Spolu	-	■	■	■	■
<b>Spolu priemer</b>					

Zdroj: [28]

Tabuľka 33: Náklady a frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov počas MK

ZS	JN	Frekvencia	Náklad
Neurologické oddelenie	2 063,01 €	■	■
Neurologická JIS + následný preklad na neurologické odd.	3 785,24 €	■	■
ARO + preklad na neurologická JIS	2 607,49 €	■	■
UPV >249 a < 500 hod	25 294,06 €	■	■
UPV >95 a < 250 hod	14 271,84 €	■	■
Neurologická ambulancia	8,62 €	■	■
Všeobecný lekár	7,40 €	■	■
Hematologické vyšetrenie	0,74 €	■	■
Biochemické vyšetrenie	9,74 €	■	■
Renálne funkcie	4,21 €	■	■
IVIg	13 092,66 €	■	■
PLEX	4 608,32 €	■	■
mix PLEX a IVIg	17 700,98 €	■	■
Fyziatria a rehabilitácia	32,16 €	■	■
Urgentný príjem	10,73 €	■	■
<b>Spolu</b>			

Zdroj: [28]

Tabuľka 34: Percentuálny podiel jednotlivých liečiv SoC a ich náklady

Liečivo	Podiel pacientov (%)	Dávkovanie	ÚZP	Náklad/mg	Náklad/cyklus modelu
Prednizón 20 mg	90,00 %	10,0 mg	6,36 €*	0,0162 €	1,11 €
Azatioprín 50 mg	75,00 %	2,3 mg/kg	13,79 €	0,0028 €	7,72 €
Mykofenolát mofetil	0,00 %	-	-	-	-
Cyklosporín 100 mg	6,25 %	3,0 mg/kg	51,19 €	0,0102 €	43,00 €
Takrolimus	0,00 %	-	-	-	-
Metotrexát	0,00 %	-	-	-	-
Cyklofosfamid 500 mg	8,75 %	50,0 mg/kg	70,23 €	0,0234 €	52,67 €
Pyridostigmín 60 mg	96,25 %	420,0 mg	22,86 €	0,0025 €	14,94 €
Neostigmín 15 mg	2,50 %	120,0 mg	4,44 €	0,0148 €	24,86 €
SoC spolu	-	-	-	-	29,09 €

\*V predloženej modeli je počet tabliet v balení lieku Prednison 20 Léčiva vynásobený dvoma, vzhľadom na dennú dávku kortikosteroidov 10 mg.

Zdroj: [28]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** modelovanie nákladov na podanie lieku.
- **Akceptujeme** náklady na jednotlivé zdravotné stavy a SoC vzhľadom na typ zvolenej analýzy – CMA. Pri analýze typu CMA nemajú náklady na zdravotné stavy a SoC vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. V rámci hodnotenia sme preto nepovažovali za potrebné podrobne zhodnotiť nastavenia týkajúce sa týchto nákladov. Z uvedeného dôvodu sme náklady neaktualizovali pre rok 2025.

#### Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER neboli v kľúčových aspektoch dostatočne zrozumiteľné a niektoré nezodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. Za nedostatočne opísaný považujeme pôvod hodnôt OR, ktoré DR použil na odvodenie mier odpovedí, a ktorých objasnenie bolo aj predmetom komunikácie s DR emailom č. 1. Nezrovnalosť medzi hodnotami uvedenými vo FER a FEM evidujeme aj hodnotách utilít. Vo FER tiež DR nesprávne uvádza, že pacientom po trvalom ukončení liečby intervenciou aj komparátormi sa ich MG-ADL skóre postupne zvýši na východiskovú hodnotu počas nasledujúcich 14 týždňov. Toto nastavenie však vo FEM nebolo funkčné a vstupovalo len do neexistujúceho ZS.

Model obsahuje viacero nerelevantných stĺpcov, ktoré sú pravdepodobne pozostatkom pre ZS, ktorý v podaní pre NIHO nebol modelovaný. Na zmeny v niektorých hárkoch model reagoval okamžite, v niektorých prípadoch však bolo nutné spustiť prepočítanie modelu manuálne cez príslušné tlačidlo na hárku výsledkov. Uvedené skutočnosti pôsobili rušivo a znižovali kvalitu inak prehľadného modelu.

Kvalitu spracovania predloženej NMA1 a NMA2 po formálnej stránke považujeme za veľmi nízku. Predložená NMA1 nesprávne reportuje výsledky týkajúce sa hodnôt OR pre ukazovateľ odpoveď na liečbu podľa MG-ADL skóre. Tabuľka reportujúca uvedený ukazovateľ nesprávne uvádza, že komparatívny efekt znázornený v bunkách je pre porovnanie liečby v riadku voči liečbe v stĺpci. Tento popis nekorešponduje s deklarovávaným prínosom ROZA voči komparátorom. Zároveň aj príslušné podfarbenie, ktoré má znázorňovať výsledok v prospech ROZA (zelená) a v neprospech ROZA (červená), je v niektorých tabuľkách použité opačne. Vzhľadom na skutočnosť, že predložená NMA1 a ani FER lieku neuvádzali slovnú interpretáciu výsledkov, orientáciu v predloženej NMA1 a interpretáciu jej výsledkov hodnotíme ako veľmi problematickú. V prípade dodatočne predloženej NMA2 bola predložená len prezentácia vo formáte PowerPoint bez sprievodného textu s taktiež nesprávnym reportovaním zmienenej ukazovateľa.

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

#### 5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

DR v základnom scenári poskytol zľavu ■ % oproti maximálnej cene lieku vo verejnej lekárni pri 10 % DPH 9 867,10 €. DR navrhovaná neverejná úhrada je tak vo výške ■ €.

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	ROZA	ECU	EFGA
Roky života (nediskontované)	13,98	13,98	13,98
<b>QALY v jednotlivých zdravotných stavoch</b>			
Nekontrolovaný stav	■	3,612	3,474
Stav odpovede na liečbu	■	0,701	0,877
Exacerbácia	■	0,030	0,029
Myastenická kríza	■	-0,015	-0,015
Spolu	■	4,328	4,365
<b>Náklady (€)</b>			
Náklady na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch			
Nekontrolovaný stav	■	46 670	44 934
Stav odpovede na liečbu	■	957	1 189
Exacerbácia	■	63 550	62 176
Myastenická kríza	■	45 402	44 418
Náklady na lieky a podanie	■	516 386	790 577
Náklady na terminálne štádium	■	2 051	2 051
Spolu	■	675 015	945 346
<b>Rystiggo vs. komparátory</b>			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	<b>60 611</b>	<b>Dominantný</b>
Prahová hodnota – násobok	-	3	3
Prahová hodnota (€) <sup>7</sup>	-	67 952	67 952

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

#### 5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy s nezverejneným vplyvom bližšie (zoraďené podľa poradia v texte):

- Vypíname mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Vypíname mortalitu z dôvodu užívania kortikosteroidov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).
- Čas hodnotenia odpovede nastavujeme pre ROZA, ECU aj EFGA na hodnotu 6 týždňov (■ € v porovnaní voči ECU, ■ € v porovnaní voči EFGA).

<sup>7</sup> 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.

- Jednotkové náklady na balenia liekov pre komparátory ECU a EFGA upravujeme podľa príslušnej MEA ( [redacted] € v porovnaní voči EFGA, [redacted] € v porovnaní voči ECU).
- Odvodzujeme náklady na cyklus liečby ROZA a EFGA podľa hmotnosti z log-normálneho rozdelenia ( [redacted] € v porovnaní voči ECU, [redacted] € v porovnaní voči EFGA).
- Nastavujeme pauzu medzi liečebnými cyklami EFGA podľa trvania pauzy v ramene ROZA ( [redacted] € v porovnaní voči ECU, [redacted] € v porovnaní voči EFGA).
- V prepočte nákladov na cyklus liečby ROZA vychádzame z priemerného ročného počtu podaných cyklov liečby 3,4 namiesto priemerného ročného počtu podaných infúzií 17,8 ( [redacted] v porovnaní voči ECU, [redacted] € v porovnaní voči EFGA).

### 5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO nastavení FEM, v ktorom bola zvolená CMA, je liečba ROZA nákladnejšia ako liečba komparátormi ECU a EFGA. V NIHO nastavení dosahuje ROZA inkrementálne náklady voči ECU [redacted] € a voči EFGA [redacted] €. Liek Rystiggo preto nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Pre splnenie tejto podmienky **výška úhrady za balenie lieku Rystiggo môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % voči DR navrhovanej úhrade a [redacted] % voči očakávanej oficiálnej úhrade uvedenej v ZKL (pri 5 % DPH) vo výške 9 419 €.**

Tabuľka 35: výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	ROZA	ECU	EFGA
<b>Náklady (€)</b>			
Náklady na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch			
Nekontrolovaný stav	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stav odpovede na liečbu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Exacerbácia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Myastenická kríza	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na lieky a podanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Náklady na terminálne štádium	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rystiggo vs. komparátory</b>			
Inkrementálne náklady (€)	-	[redacted]	[redacted]

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

### 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 36: 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
<b>Extrémna</b>	<b>Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.</b>

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

- DR v predloženej FEM nemodeluje následnú liečbu. Uvedené nastavenie nie je podľa názoru NIHO v súlade s očakávanou klinickou praxou. Nakoľko pacienti zotrávajú v modeli dlhodobo bez liečby, DR nemodeluje veľkú časť prínosov a nákladov v predpokladanej praxi, z čoho plynie výrazná neistota. V klinickej praxi predpokladáme, že pacienti by po zlyhaní na liečbe ROZA v následnej liečbe mohli užívať EFGA/ECU, v prípade ďalšej progresie ochorenia IVlg/PLEX. Jednoznačný postup v prípade zlyhania na biologickej liečbe však nemožno určiť, nakoľko v medzinárodných odporúčaníach nové biologické lieky ešte neboli zohľadnené. Odborník oslovený NIHO uviedol, že ako možnú následnú liečbu po ROZA by zvažoval ECU a EFGA (resp. ravulizumab) alebo rituximab v subpopulácii MuSK-Ab+. V prípade, ak budú nové biologické lieky predstavovať nové línie liečby podávané v následnosti, predpokladáme výrazné zvýšenie inkrementálnych nákladov v porovnaní s doterajšou klinickou praxou, kedy biologiká neboli dostupné.
- Spôsob modelovania dávkovacieho režimu pre EFGA je aj v nastavení NIHO zdrojom neistoty, nakoľko dĺžka pauzy medzi liečebnými cyklami EFGA sa nemusí zhodovať s dĺžkou pauzy, ktorú dosiahnu pacienti na liečbe ROZA.
- Nezhľadnenie zvýšenej mortality z dôvodu užívania kortikosteroidov v NIHO nastavení je zdrojom neistoty. Za optimálnejšie by sme považovali nastavenie, v ktorom by bola táto zvýšená mortalita správne zohľadnená, nakoľko predpokladáme zvýšenú úmrtnosť pacientov s gMG v porovnaní so všeobecnou populáciou. Aditívna mortalita v stave MK nemusí túto zvýšenú úmrtnosť dostatočne zohľadňovať.
- Zdrojom neistoty je aj použitie externých zdrojov na modelovanie výskytu exacerbácií a MK.
- Ďalším zdrojom neistoty je nezhľadnenie vyprchania prínosu u pacientov na liečbe.
- Priemerný východiskový vek pacientov vo FEM nekorešponduje s vekom pacientov na Slovensku.
- Nezahrnutie samostatnej liečby SoC a obzvlášť nezahrnutie SoC+IVlg medzi komparátory považujeme za zdroj neistoty.

**Hodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Rystiggo bolo vykonané voči úhradám komparátorov – liekov Soliris (ECU) a Vyvgart (EFGA), ktoré nie sú v súlade s hodnoteniami NIHO a považujeme ich za nákladovo neefektívne.** Lieky Soliris a Vyvgart boli predmetom minulých hodnotení NIHO, v prípade ktorých nebola zo strany MZ dojednaná nákladovo-efektívna úhrada za balenie lieku v súlade do závermi príslušných NIHO hodnotení (liek Vyvgart v hodnotení č. 47 [1] a liek Soliris v hodnotení č. 43A [16]). V prípade, ak by bola nákladová efektívnosť lieku Rystiggo modelovaná voči NIHO odporúčanej nákladovo-efektívnej jednotkovej úhrade liekov Soliris a Vyvgart, liek Rystiggo by musel pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti poskytnúť výrazne vyššiu zľavu ako je zľava, ktorá je výsledkom tohto hodnotenia.

## 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. Zhrnutie dopadu na rozpočet

**Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liečbu liekom Rystiggo v treťom roku od kategorizácie vo výške [redacted] €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške [redacted] €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu pacientov, klinickej praxe pri podávaní liečob a času vyhodnotenia odpovede na liečbu.**

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2029. Kategorizáciu ROZA predpokladá od 10/2025. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch, ale aj plávajúcich rokoch. Model používa mesačné cykly. DR na odvodenie počtu pacientov vychádza z publikácie Pharm-In [66]. V tejto publikácii boli ako zdroje pre odvodenie pacientov použité nasledovné údaje:

- Údaje z účtu poistenca získané z národného centra zdravotníckych informácií (NCZI).
- Údaje z Národného registra neuromuskulárnych chorôb.
- Bližšie nešpecifikovaný kvalitatívny prieskum vykonaný autormi publikácie Pharm-In.

Pri odvodení pacientov vhodných na liečbu DR postupoval nasledovne:

- DR odhadol počet prevalentných pacientov v roku 2022 vo výške 1 744 na základe počtu pacientov liečených pyridostigmínom z údajov účtu poistenca.
- DR upravil počet prevalentných pacientov o podiel pacientov s generalizovanou formou MG (82,5 %), podiel pacientov s refraktérnou formou gMG (11,25 %) a podiel pacientov pozitívnych na protilátky AChR -Ab+ (87,5 %), alebo MuSK-Ab+ (4,33 %). DR predpokladal, že všetci refraktérni pacienti budú spĺňať bod indikačného obmedzenia, podľa ktorého musia mať pacienti MG-ADL skóre >3 (≥ 3 body z iných ako očných symptómov). Uvedené podiely vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu odborníkov z publikácie Pharm-In (Tabuľka 37).
- Na výsledný podiel DR aplikoval priemerný ročný nárast prevalence 4,45 % na základe údajov NCZI z Národného registra neuromuskulárnych chorôb. DR tak určil pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) na 163 pacientov. Predikcia medziročného nárastu počtu pacientov vhodných na liečbu je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 38).
- DR na základe údajov z Národného registra neuromuskulárnych chorôb určil podiel počtu incidentných a prevalentných pacientov na 6,98 %. Tento podiel následne pre budúce roky aplikuje na odhadnutý počet prevalentných pacientov pre určenie pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL).

DR predpokladá penetráciu 29,89 % - 36,39 % s plným nástupom penetrácie už 2. rok. Výsledné počty pacientov liečených ROZA uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 39).

DR modeluje dávkovanie liečob v súlade s dodaným farmako-ekonomickým modelom:

- Pre ROZA modeluje počet podaní na 17,8-krát za rok, pričom náklady počíta samostatne na 1. mesiac liečby a na 2.+ mesiac liečby. Náklady na 1. mesiac liečby zahŕňajú náklady na 1. cyklus liečby, náklady na 2.+ mesiac liečby vychádzajú z priemerného počtu podaní 17,8-krát za rok.
- Pre EFGA modeluje počet podaní 6,5-krát za rok (na základe cyklu 4 týždne podávania liečby a 4 týždne bez liečby), pričom náklady počíta samostatne na 1. mesiac liečby a na 2.+ mesiac liečby. Náklady na 1.



mesiac liečby zahŕňajú náklady na 1. cyklus liečby, náklady na 2.+ mesiac liečby vychádzajú z priemerného počtu podaní 6,5-krát za rok.

- Pre ECU DR modeluje 3 balenia týždenne počas prvých štyroch týždňov a následne 4 balenia týždenne každé 2 týždne (14 dní).

DR predpokladá, že každý pacient na liečbe ROZA spotrebuje dve balenia na jedno podanie (predpoklad, že všetci pacienti majú hmotnosť  $\geq 50$  kg až  $< 100$  kg). DR na základe kvalitatívneho prieskumu predpokladá, že 43,3 % pacientov na liečbe EFGA spotrebuje tri balenia (pacienti s hmotnosťou  $>80$  kg) a zvyšok dve balenia (pacienti s hmotnosťou  $\leq 80$  kg). Počet balení pri podaní ECU nie je závislý od hmotnosti pacienta.

DR modeluje zotrvanie pacientov na liečbe v súlade s farmako-ekonomickým modelom. V modeli dochádza k vyhodnoteniu miery odpovede pre ROZA a EFGA po dvoch mesiacoch liečby a pre ECU po šiestich mesiacoch liečby (Tabuľka 40). Zároveň každý mesiac ukončuje liečbu 1,28 % pacientov, na základe miery ukončenia liečby podľa podania lieku Soliris pre CDA (7,7%/6 mesiacov) [63].

Tabuľka 37: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu v roku 2022 podľa DR.

Ria dok	Výpočet cieľovej populácie na liečbu ROZA	Podiel (%)	Absolútny počet	Zdroj
(a)	Počet dospelých prevalentných pacientov s MG (r. 2022)		1 744	Analýza Pharm-In - hodnota z účtu poistenca NCZI pre r. 2022, pacienti liečení pyridostigminom
(b)	Z toho pacienti s generalizovanou formou	82,50 %	1 439	Analýza Pharm-In - kvalitatívny prieskum, podiel z (a)
(c)	Z toho refraktérni pacienti	11,25 %	162	Analýza Pharm-In - kvalitatívny prieskum, podiel z (b)
(d)	Z toho pacienti pozitívni na protilátky proti AChR	87,50 %	142	Analýza Pharm-In - kvalitatívny prieskum, podiel z (c)
(e)	Z toho pacienti pozitívni na protilátky proti MuSK	4,33 %	7	Analýza Pharm-In - kvalitatívny prieskum, podiel z (c)
(f)	Z toho pacienti s MG-ADL skóre $>3$ ( $\geq 3$ body z iných ako očných symptómov)	100,00 %	149	Analýza Pharm-In - kvalitatívny prieskum, podiel z (d + e)
(g)	<b>Cieľová populácia (a+b)</b>	-	<b>149</b>	<b>= (f)</b>

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

Tabuľka 38: Predikcia medziročného nárastu počtu pacientov vhodných na liečbu

Rok	2023	2024	2025
Počet pacientov	149	156	163

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

Tabuľka 39: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na plávajúce roky.

Predikcia cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Rystiggo	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	163				
Penetrácia pre rameno PSQL	29,89 %	36,39 %	36,39 %	36,39 %	36,39 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSQL	49	11	0	0	0
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	12	12	13	14	14
Penetrácia pre rameno PBVL	29,89 %	36,39 %	36,39 %	36,39 %	36,39 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	4	5	5	5	5
<b>Spolu: pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba liekom Rystiggo</b>	<b>52</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

Výsledné počty pacientov nemusia pri spätnom prepočte vychádzať kvôli zaokrúhľovaniu.

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

Tabuľka 40: Miera odpovede na liečbu a čas hodnotenia odpovede.

Intervencia	Miera odpovede na liečbu	Čas hodnotenia odpovede
ROZA		2 mesiace
EFGA		2 mesiace
ECU		6 mesiacov

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

## 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu ROZA v danom období	13	43	12	5	5
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	11	41	44	41
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>13</b>	<b>54</b>	<b>53</b>	<b>49</b>	<b>46</b>
<b>náklady na ROZA pri požadovanej úhrade ( ██████████ €)</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
náklady na nahrádzanú liečbu (ECU + EFGA)	1 392 519 €	15 761 983 €	19 457 446 €	18 556 477 €	17 529 043 €
<b>Čistý dopad ROZA pri požadovanej úhrade</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu ROZA v danom období	52	15	5
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	40	45
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>52</b>	<b>55</b>	<b>50</b>
<b>náklady na ROZA pri požadovanej úhrade ( ██████████ €)</b>	██████████	██████████	██████████
náklady na nahrádzanú liečbu (ECU + EFGA)	12 469 945 €	19 276 745 €	18 888 919 €
<b>Čistý dopad ROZA pri požadovanej úhrade</b>	██████████	██████████	██████████

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

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Akceptujeme** predpoklad kategorizácie ROZA od 10/2025.

**Neakceptujeme** odvodenie populácie podľa DR. DR z pohľadu NIHO nesprávne odvodil PSVL a PBVL. Bližšiu diskusiu uvádzame bodoch nižšie.

- **Akceptujeme** predpoklad počtu prevalentných pacientov s MG v roku 2022 vo výške 1 744. Výpočet počtu pacientov je použitý na základe spotreby pyridostigminu. Tento predpoklad bol aplikovaný aj v predošlých hodnoteniach NIHO pre liečivá ECU [16] a EFGA [1]. Z tohto nastavenia plynie neistota, nakoľko podľa údajov z Registra neuromuskulárnych chorôb bolo v roku 2022 na Slovensku prevalentných len ■■■ pacientov s MG. Na druhú stranu podľa údajov z účtu poistenca je celkový počet pacientov liečených s diagnózou G70.0 ■■■.
- **Akceptujeme** predpoklady o podieloch pacientov vhodných na liečbu, hoci nie všetky sú v súlade s podielmi použitými v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO pre liečivá ECU a EFGA. Zatiaľ, čo pre podiel pacientov s generalizovanou formou MG bol v predošlých hodnoteniach ECU a EFGA použitý podiel 69 %, v aktuálnom hodnotení akceptujeme podiel 82,5 %. V publikácii Pharm-In bolo uvedených viacero zdrojov, ktoré potvrdzovali vhodnosť odhadu 82,5 %. Neidentifikovali sme výraznú neistotu okolo zvyšných údajov o podieloch pacientov z kvalitatívneho prieskumu.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie nárastu prevalence 4,45 % pre odvodenie PSVL. Aplikácia tohto nárastu predpokladá, že podiely pacientov v rôznych stavoch ostávajú v čase stabilné, čo neodzrkadľuje potenciálny dynamický vývin týchto podielov v ďalších rokoch.
- **Neakceptujeme** výpočet PSVL podľa DR. Máme za to, že DR v odvodení zamieňa prevalentných pacientov s PSVL – nie všetkých prevalentných pacientov považujeme za vhodných na liečbu. Pacientov aktuálne liečených EFGA/ECU nepovažujeme za vhodných na liečbu ROZA. Za PSVL považujeme len pacientov s MuSK-Ab+ a pacientov aktuálne liečených SoC. Pri odvodení pacientov v nastavení NIHO teda počítame iba s pacientami pozitívnymi na MuSK protilátky (8 pacientov) a pacientami v súčasnosti liečenými SoC, u ktorých predpokladáme, že sú ochotní prejsť na liečbu ROZA (4 pacienti). DR predpokladá nasýtenie trhu pre ECU a EFGA od roku 2026 – od roku 2026 zostáva podiel pacientov na SoC konštantný a to na úrovni ■■■ % pre AChR-Ab+ pacientov (28, str. 23). Predpokladáme, že tento podiel pacientov neprejde na liečbu ROZA, nakoľko sa domnievame, že rovnaké dôvody z ktorých si pacient nezvolí liečbu ECU a EFGA budú platiť aj pre ROZA. Počet pacientov v súčasnosti liečených SoC ochotných prejsť na ROZA tak považujeme ako rozdiel v percentuálnych bodoch podielu AChR-Ab+ pacientov liečených SoC pre rok 2025 a 2026 (■■■ % - ■■■ % = 2,5 %). Odvodenie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 43).
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad, že 6,98 % prevalentných pacientov bude predstavovať PBVL pacientov prichádzajúcich z predošlého štádia (napr. okulárna forma MG, nerefraktérna forma gMG a pod.), alebo diagnostikovaných v danom štádiu. Podiel incidentných a prevalentných pacientov v čase však nemusí odzrkadľovať dynamiku počtu pacientov postupujúcich v rôznych štádiách choroby (napríklad pacient s okulárnou formou MG prechádzajúci do stavu gMG a následne do stavu refraktérneho ochorenia).
- **Neakceptujeme** nezapočítanie pacientov zlyhávajúcich na ECU/EFGA k PBVL pacientom. Každoročne aplikujeme mieru ukončenia liečby (hodnotu v súlade s FEM, miera 7,7 %/6 mesiacov na základe podania lieku Soliris pre CADTH) na pacientov liečených ECU a EFGA miesto ROZA. Podiel ECU a EFGA (■■■ % a ■■■ %, Tabuľka 4) preberáme podľa DR na základe kvalitatívneho prieskumu pre rok 2025. V modeli zarátavame pacientov na liečbe ROZA len v 1. a 2. línii biologickej liečby. Započítanie pacientov vo vyššej ako druhej línii považujeme za zbytočné, nakoľko ročne predpokladáme malý počet týchto pacientov.
- **Neakceptujeme** hodnotu penetrácie na trh podľa DR. Odhadujeme rôzne miery penetrácie na trh pre rôzne línie:
  - Pre PSVL odhadujeme 100 % penetráciu na trh dosiahnutú do 2 rokov.
  - Pre PBVL z predošlých štádií v 1. línii liečby odhadujeme maximálnu penetráciu vo výške 40 % dosiahnutú do 2 rokov. Hodnota penetrácie na trh v 1. línii odhadovanej NIHO (40 %) približne zodpovedá hodnote odhadovanej DR (36,39 % pre PSVL aj PBVL).
  - Pre PBVL u pacientov v 2. línii očakávame vyššiu penetráciu na trh na úrovni 60 %, z dôvodu predošlého zlyhania ECU/EFGA a teda menšieho výberu liečby. Penetráciu na trh v hodnote 60 % a 40 % predpokladáme na základe kvalitatívneho prieskumu, pri ktorom má EFGA približne 2x vyšší podiel ako ECU. Predpokladáme, že ROZA bude mať podobnú penetráciu na trh ako EFGA

a dvojnásobnú ako ECU. Výsledné počty pacientov vstupujúcich do modelu podľa NIHO uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 44).

Tabuľka 43: Odhadovaný počet PSVL pacientov podľa NIHO.

Ria dok	Výpočet PSVL podľa NIHO	Podiel (%)	Absolútny počet	Zdroj
(a)	Počet populácie spĺňajúce indikačné obmedzenie v roku 2024 (a)		163	Analýza PharmIn - predikcia na základe účtu poistenca NCZI pre r. 2022, pacienti liečení pyridostigmínom
(b)	Z toho pacienti MuSK-Ab+ (b)		8	Analýza PharmIn - kvalitatívny prieskum, podiel z (a), hodnota iba pre Ab+ pacientov
(c)	Podiel pacientov liečených SoC v roku 2025 (c)		-	Analýza PharmIn - kvalitatívny prieskum
(d)	Podiel pacientov liečených SoC v roku 2026 (d)		-	Analýza PharmIn - kvalitatívny prieskum
(e)	Pacienti prechádzajúci na liečbu z SoC (e)	2,5 %	4	(a)*((c)-(d))
(f)	<b>Cieľová populácia (b+e) (f)</b>	-	<b>12</b>	<b>(e)</b>

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

Tabuľka 44: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na 12-mesačné obdobie.

Predikcia cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Rystiggo podľa NIHO	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	12				
Penetrácia pre rameno PSVL	50%	100%	100%	100%	100%
<b>Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) z vyšších štádií	12	12	13	14	14
Penetrácia pre rameno PBVL z predošlých štádií	30%	40%	40%	40%	40%
<b>Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL z predošlých štádií</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Počet pacientov zlyhávajúcich na liečbe ECU/EFGA (z ramena PSVL aj PBVL)	22	20	18	17	16
Penetrácia pre rameno PBVL z pacientov zlyhávajúcich na liečbe ECU/EFGA	30%	60%	60%	60%	60%
<b>Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou zlyhávajúcich na ECU/EFGA</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
<b>Spolu: pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba liekom Rystiggo</b>	<b>16</b>	<b>23</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>15</b>

Výsledné počty pacientov nemusia pri spätnom prepočte vychádzať kvôli zaokrúhľovaniu.

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

**Neakceptujeme** jednotkové náklady za ECU a EFGA. V súlade s farmako-ekonomickým modelom v NIHO nastavení upravujeme tieto náklady podľa dohodnutej zľavy na balenie prostredníctvom MEA.

**Neakceptujeme** počet spotrebovaných balení modelovaných DR. V súlade s farmako-ekonomickým modelom v NIHO nastavení meníme počet balení na podanie pre ROZA a EFGA podľa log-normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov. Zároveň meníme odhadovaný počet cyklov liečby EFGA za rok na 3,9 na základe počtu týždňov, v ktorých sa podáva liečba (4) a priemerného počtu týždňov bez liečby (9) v súlade s počtom týždňov bez liečby u ROZA. Počet spotrebovaných balení u ROZA a EFGA je neistý, nakoľko nie je známe, či budú mať rovnaký časový interval medzi liečbou a aký dlhý bude v priemere tento čas.

**Neakceptujeme** mieru odpovede pre všetky liečby a čas vyhodnotenia odpovede pre ECU. Meníme hodnoty miery odpovede na rovnakú hodnotu pre všetky liečby podľa miery odpovede ROZA zo štúdie MG0003. Zároveň sme zosúladiť čas vyhodnotenia miery odpovede pre všetky liečby na 2 mesiace. Tento údaj je neistý, nakoľko nie je

známe, v ktorom priemernom čase sa bude vyhodnocovať odpoveď v klinickej praxi. Hodnota 2 mesiace tiež nezodpovedá priamo hodnote uvedenej vo FEM, kde sa predpokladá vyhodnotenie odpovede po 6 týždňoch. Nakoľko má však dopad na rozpočet len mesačné cykly, zapracovanie presnejšieho času vyhodnotenia by bolo náročné a nepredpokladáme výraznú odchýlku výsledkov nezpracovaním času vyhodnotenia odpovede podľa FEM.

**Akceptujeme** modelovanú mesačnú mieru ukončenia liečby pre všetky liečby.

### 6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Rystiggo v tretí rok vo výške █████ € a čistý dopad vo výške █████ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu pacientov, klinickej praxe pri podávaní liečob a času vyhodnotenia odpovede na liečbu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 45 a Tabuľka 46).

Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu ROZA v danom období	4	18	21	16	15
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	3	15	26	33
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>4</b>	<b>21</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>48</b>
náklady na ROZA pri požadovanej úhrade (█████ €)	█████	█████	█████	█████	█████
náklady na ROZA pri nákladovo-efektívnej úhrade (█████ €)	█████	█████	█████	█████	█████
náklady na nahrádzanú liečbu (ECU + EFGA)	█████	█████	█████	█████	█████
<b>Čistý dopad ROZA pri požadovanej úhrade</b>	█████	█████	█████	█████	█████
<b>Čistý dopad ROZA pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	█████	█████	█████	█████	█████

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

Tabuľka 46: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu ROZA v danom období	16	23	16
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	11	25
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>16</b>	<b>34</b>	<b>40</b>
náklady na ROZA pri požadovanej úhrade (█████ €)	█████	█████	█████
náklady na ROZA pri nákladovo-efektívnej úhrade (█████ €)	█████	█████	█████
náklady na nahrádzanú liečbu (ECU + EFGA)	█████	█████	█████
<b>Čistý dopad ROZA pri požadovanej úhrade</b>	█████	█████	█████
<b>Čistý dopad ROZA pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	█████	█████	█████

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	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?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta naznačujú porovnateľný prínos ROZA+SoC voči EFGA+SoC/ECU+SoC. Podľa vyjadrenia osloveného odborníka je ROZA porovnateľne účinný ako EFGA a ECU. ROZA tak predstavuje novú liečebnú alternatívu pre refraktérnych pacientov s gMG, ktorí nereagujú dostatočne na konvenčnú liečbu a/alebo im rozvoj nežiaducich účinkov, či konkomitantná terapia neumožňujú adekvátnu liečbu v požadovaných dávkach. Na rozdiel od ECU a EFGA je ROZA registrovaný aj na liečbu u anti-MuSK séropozitnej MG. Pre túto podskupinu pacientov tak ROZA spomedzi trojice ROZA/ECU/EFGA predstavuje jedinou liečebnú alternatívu. Neidentifikovali sme skutočnosti, ktoré by naznačovali straty na zdraví v dôsledku implementácie ROZA. Dôkaz o dlhodobom prínose ROZA voči komparátorom nebol vzhľadom na krátke trvanie klinickej štúdie MG0003 predložený. Hodnotenie prínosu ROZA

bolo vykonané na dátach s krátkym trvaním, čo v kontexte s celoživotným ochorením (akým je MG) považujeme za problematické.

Podľa občianskeho združenia Belasý motýľ pacienti s refraktérnou gMG potrebujú účinnú liečbu s minimálnymi nežiaducimi účinkami. Pacienti vnímajú potrebu stabilizácie ich zdravotného stavu. Od ROZA očakávajú zlepšenie ich zdravotného stavu, aspoň čiastočný návrat do zamestnania/zlepšenie ekonomickej situácie a čiastočné obdorenenie rodinných príslušníkov od pomoci.

### **7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)**

Oslovený odborník zdôraznil, že nekategorizovanie ROZA by bolo obzvlášť problematické pre pacientov s vysoko aktívnou anti-MuSK séropozitívnou MG, nakoľko v súčasnosti kategorizované ECU a EFGA nie sú indikované pre túto subpopuláciu.

### **7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)**

Odhad dopadu na rozpočet v hodnotenej indikácii a línii liečby bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

Oslovený odborník potvrdil, že komparátory ECU a EFGA sú (v súlade s IO) podávané len v dezignovaných centrách. Odborník uviedol, že podanie ECU a EFGA prebieha ambulantne, konkrétne cestou denného stacionára neurologickej kliniky. SPC liekov Soliris (ECU) a Vyvgart (EFGA) uvádzajú, že oba majú byť podávané vo forme intravenózne infúzie [67, 68]. V prípade ROZA predpokladáme podobný proces poskytovania liečby ako v prípade komparátorov. Podľa SPC má liečba ROZA tiež prebiehať pod dohľadom špecializovaných zdravotníckych pracovníkov, nakoľko je podávaný prostredníctvom subkutánnej infúzie pomocou pumpy.

Hoci samotný proces podávania ROZA a komparátorov považujeme za porovnateľný, jednotlivé lieky majú rôzne dávkovacie režimy. Zatiaľ, čo ROZA a EFGA sa podávajú cyklicky, pričom pauza medzi cyklami môže byť v oboch prípadoch rôzne dlhá podľa klinického stavu pacienta, ECU sa podáva kontinuálne (spočiatku týždenne počas prvých 4 týždňov a neskôr každý druhý týždeň). Podávanie ROZA a EFGA tak pacientom (na rozdiel od ECU) prináša benefit v podobe rôzne dlhého obdobia bez liečby.

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

Podľa návrhu IO má byť ROZA hradený pacientom s gMG v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre  $\geq 3$  z iných ako okulárnych symptómov, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Požadované IO špecifikuje, kedy je pacient považovaný za refraktérneho a kedy je potrebné liečbu ROZA ukončiť (liečba ROZA má byť ukončená, ak po 6 mesiacoch nenastane zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac). Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Oslovený odborník uviedol, že liečbu by mal predpisovať neurológ erudovaný v liečbe neuromuskulárnych ochorení zo špecializovaného centra, resp. ambulancie.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Občianskeho združenie Belasý motýľ nie je momentálne v kontakte s pacientami, ktorí by mali skúsenosť s ROZA. Od ROZA však očakávajú, že im umožní užívať menej liekov, budú mať menej nežiadúcich účinkov, silnejšiu imunitu. Očakávajú aj celkové zlepšenie kvality života a stabilizáciu svojho zdravotného stavu, čo by im umožnilo lepšie s ochorením fungovať a môcť si naplánovať denné aktivity. Pacienti nemajú žiadne informácie o nevýhodách liečby.

### **7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

V rámci hodnotenia sme identifikovali nesúlad medzi pracoviskami, na ktorých môže byť liečba ROZA alebo liečba komparátormi podávaná. V prípade ECU ZKL navyše umožňuje podanie aj na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok a na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín. Uvedené dve pracoviská nie sú určené ako dezignované pracoviská pre podanie EFGA a ROZA. Dostupnosť k liečbe ROZA preto považujeme za horšiu, čo môže byť obzvlášť problematické pre pacientov MuSK-Ab+, pre ktorých je ROZA jedinou liečebnou alternatívou spomedzi zmienených intervencií.

Podľa občianskeho združenia Belasý motýľ majú zhoršený prístup k liečbe nediagnostikovaní pacienti, prípadne pacienti s nesprávnou diagnózou. Riešením je podľa Belasého motýľa zvyšovanie povedomia o ochorení medzi odbornou verejnosťou.

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

Pacienti zo združenia Belasý motýľ dúfajú vo zvýšení svojej výkonnosti – fyzickej aj psychickej. Očakávajú, že liečba im umožní aspoň čiastočne návrat do pracovného prostredia. Veľmi túžia byť pracovne aktívni, aspoň v obmedzenom rozsahu. Dúfajú, že liečba im pomôže zlepšiť ich finančnú nezávislosť a ich sociálny status. Pacienti tiež očakávajú, že príchod liečiva zastabilizuje ich zdravotný stav, umožní im zachovať si oveľa dlhšie mobilitu, aby mohli svoje denné aktivity vykonávať samostatne alebo len s minimálnou pomocou. Dúfajú, že budú menej závislí na fyzickej pomoci od svojich blízkych. Očakávajú významné zvýšenie resp. minimálne zachovanie kvality života.

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

Pre pacientov je podľa združenia Belasý motýľ veľmi dôležité, aby komunikácia s pacientami bola korektná a otvorená, aby nemali obavy pýtať sa. Mali by dostať vhodné informácie o liečbe tak, aby nemali nereálne očakávania, aby dobre porozumeli ako liečivo funguje. Je dôležité, aby pacienti nemali obavu nahlasovať nežiadúce účinky, alebo sa na ne opýtať svojho lekára bez obavy, že prídu o liečbu.

Pomocníkom môže byť podľa pacientov jednoduchý a zrozumiteľný manuál, ktorý bude dobrým sprievodcom pre pacienta v prípade otázok.

### **7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

Prídavná liečba ROZA je indikovaná dospelým pacientom. Bezpečnosť a účinnosť ROZA u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a poruchami pečene sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti ROZA, nakoľko sa však nepredpokladá, že farmakokinetika ROZA by nimi mohla byť ovplyvnená, nie sú potrebné úpravy dávky ROZA. Liečba ROZA sa nemá začínať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevylieči. Liečba ROZA môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ROZA u gravidných žien. Liečba gravidných žien ROZA sa má zvážiť len v prípade, ak klinický prínos preváži nad rizikami. Nie je známe, či sa ROZA vylučuje do ľudského materského mlieka [17].



### **Autori**

Mgr. Katarína Gáliková  
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.  
Mgr. Filip Tomek  
Daniel Kozák, M. Sc.

Rola autorov : KG je prvou autorkou hodnotenia (okrem časti 6), IP je druhým autorom hodnotenia (okrem časti 6), v prípade časti 6 je IP prvým autorom a KG druhým autorom. FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### **Podpora**

Klinickí odborníci:      Odborník:    MUDr. Ivan Martinka, PhD

Pacientske organizácie:    Belasý motýľ o. z.:    Andrea Madunová

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

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

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Gáliková K., Piovarči I., Kozák D., Tomek F.: Liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L143; 2025; Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<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 pacientskych združení 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](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

## 8. Zdroje

- [1] Colotkova, K., Kralovicova K., Palencar M., Kozak D.: Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu myasténie gravis. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 47; 2024; Bratislava: NIHO.
- [2] Dresser L, Wlodarski R, Reznia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(11):2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- [3] Aurora Health Care; Myasthenia gravis; dostupné 02/2025 na: <https://www.aurorahealthcare.org/services/neuroscience/neurology/neurological-conditions/neuromuscular-disorders/myasthenia-gravis>
- [4] Cleveland Clinic; Myasthenia Gravis (MG); použité v 06/2023; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17252-myasthenia-gravis-mg>
- [5] Cataneo AJM, Felisberto Jr. G., Cataneo, DC; Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis; *Orphanet J Rare Dis* 13,99; 2018; <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0837-z#citeas>
- [6] Piřha J; Klinické aspekty při léčbě myasthenia gravis; *Neurol. praxi* 2016; 17(3): 158–158 162; <https://www.neurologiepraxi.cz/pdfs/neu/2016/03/06.pdf>
- [7] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Feb;37(2):141-9. doi: 10.1002/mus.20950. PMID: 18059039.
- [8] Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680. doi: 10.1155/2012/874680. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23193443; PMCID: PMC3501798.
- [9] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al.; International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary; *Neurology* 87(4), 2016, p. 419-425; <https://n.neurology.org/content/87/4/419>
- [10] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
- [11] Špalek P; Imunosupresívna liečba myasténie gravis – update 2022; *Neurológia* 2023; 18 (1): 14-20; <http://snmo.sk/publikacie/subory/P.%20%C5%A0palek%20Imunosupres%C3%ADvna%20lie%C4%8Dba%20myast%C3%A9nie%20gravis%20-%20update%202022.pdf>
- [12] Sitárová K; Myasténia gravis; Kapitoly modernej neurológie (atestačná práca), 2007
- [13] UpToDate; Bird SJ, Shefner JM, Goddeau RP; Overview of the treatment of myasthenia gravis; použité v 06/2023; [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [14] Wiendl H., Meisel, A.; Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087L\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome\\_2023-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087L_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-02.pdf)
- [15] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca; rok 2023; dostupné 12/2024 na: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [16] Blahová J., Palenčár M., Šeliga, L., Kráľovičová K.: Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu pacientov s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 43A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [17] EMA; SPC + PIL lieku Rystiggo; dostupné 12/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_sk.pdf)
- [18] ŠÚKL; SPC Mestinon; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00755270.pdf>
- [19] ŠÚKL; SPC Prednison 20; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00779206.pdf>
- [20] ŠÚKL; SPC Imuran 25 mg; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00687821.pdf>

- [21] ŠÚKL; SPC Sandimmun Neoral; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00768787.pdf>
- [22] ŠÚKL; SPC Endoxan; použité v 08/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00768787.pdf>
- [23] EMA; SPC Privigen; použité v 08/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_sk.pdf)
- [24] Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2022 Mar 14;11(6):1597. doi: 10.3390/jcm11061597. PMID: 35329925; PMCID: PMC8950430.
- [25] EMA; CHMP summary of positive opinion for Rystiggo; dostupné 12/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rystiggo\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rystiggo_en.pdf)
- [26] EMA; Rystiggo Authorisation details; dostupné 12/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo#authorisation-details>
- [27] EMA; EU/3/20/2272 - orphan designation for treatment of myasthenia gravis; dostupné 12/2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2272>
- [28] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Rystiggo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35572 – typ A1N – Rystiggo (rozanolixizumab). Dostupné 12/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35572>  
Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [29] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; dostupné 12/2024 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [30] Zdravotná poisťovňa Dôvera; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Dôvera nad rámec kategorizácie; dostupné 12/2024 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [31] Zdravotná poisťovňa Union; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Union nad rámec kategorizácie; dostupné 12/2024 na <https://www.union.sk/uhrada-registrovani-ny-ekategorizovani-ny-liekov/>
- [32] NICE; Rozanolixizumab for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis [ID5092]; dostupné 12/2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10994>
- [33] NICE; Draft guidance consultation; Rozanolixizumab for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis; dostupné 02/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10994/documents/consultation-document>
- [34] SÚKL, hodnotenie liečivého prípravku Rystiggo pod spisovú značku SUKLS337168/2024; dostupné 12/2024 na: <https://sukl.gov.cz/modules/procedures/?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bac%5D=N03AX24&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [35] CDA; Reimbursement Reviews; Rozanolixizumab; dostupné 01/2025 na: <https://www.cda-amc.ca/rozanolixizumab>
- [36] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 07/2024 na: [https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku\\_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx](https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx)
- [37] EMA; Ultomiris - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; dostupné 01/2025 na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ultomiris-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ultomiris-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)
- [38] EMA; SPC lieku Ultomiris, dostupné 12/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf)
- [39] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov; dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202502>
- [40] NMA; UCB, Data on file. Network meta-analysis of zilucoplan and rozanolixizumab versus competitors for the treatment of generalized myasthenia gravis. Version 2.1. 2024.
- [41] Bril V, Druzdz A, et al., MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol. 2023 May;22(5):383-394.

- [42] Pascuzzi R, Mantegazza R, et al. Efficacy of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: A pooled analysis of a Phase 3 study and two Phase 3 open-label extension studies. . MGFA Scientific Session 2023, Phoenix, AZ, USA; November 01, 2023.
- [43] Vu J, Grosskreutz J, et al. Long-term safety of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with generalized myasthenia gravis. AANEM 2023, Phoenix, AZ; November 1-4, 2023.
- [44] EMA; EPAR Assessment report – Rystiggo; dostupné 01/2025 na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [45] Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study); ClinicalTrials; Dostupné 02/2025 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229?cond=Myasthenia%20Gravis%20Generalized&term=REGAIN&rank=1>
- [46] An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT); ClinicalTrials; dostupné 02/2025 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588>
- [47] Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., ... & Bozovic, I. (2021). Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 20(7), 526-536.
- [48] NICE, Public committee slides; Rozanolixizumab for treating antibodypositive generalised myasthenia gravis [ID5092]; dostupné 01/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10994/documents/1>
- [49] Meisel, A., Saccà, F., Spillane, J., Vissing, J., & MG Collegium Sub-committee. (2024). Expert consensus recommendations for improving and standardising the assessment of patients with generalised myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*, e16280.
- [50] Wolfe, G. I., Saccà, F., Phillips, G., Barnett-Tapia, C., Qi, C., & Yang, H. (2023, November). Network meta-analysis of treatment options in generalized myasthenia gravis: impact on health-related quality of life outcome. In *American association of neuromuscular & electrodiagnostic medicine annual meeting.*; dostupné 01/2025 na: [https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/on-going/aanem/10-2023/12-2023/mgfa/MGFA%20NMA%20of%20Treatments%20for%20gMG%20-%20poster%20layout%2010.03.2023\\_QR%20code%20added.pdf](https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/on-going/aanem/10-2023/12-2023/mgfa/MGFA%20NMA%20of%20Treatments%20for%20gMG%20-%20poster%20layout%2010.03.2023_QR%20code%20added.pdf)
- [51] Pascuzzi R, Mantegazza R, et al. Efficacy of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in subgroups of patients with generalized myasthenia gravis: A pooled analysis of a Phase 3 study and two Phase 3 open-label extension studies. . MGFA Scientific Session 2023, Phoenix, AZ, USA; November 01, 2023.
- [52] Vu J, Grosskreutz J, et al. Long-term safety of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with generalized myasthenia gravis. AANEM 2023, Phoenix, AZ; November 1-4, 2023.
- [53] Supplementary appendix k štúdiu MG0003; Supplement to: Bril V, Družď A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22: 383–94.; dodané DR cez neverejnú zónu
- [54] OLE MG0003+MG0007; Long-term safety of repeated cycles of rozanolixizumab treatment in patients with generalized myasthenia gravis; Tuan Vu, Julian Grosskreutz, Maryam Gayfieva, Marion Boehnlein, Irene Pulido-Valdeolivas, Franz Woltering, Vera Bril; dodané DR cez neverejnú zónu
- [55] NICE – Committee papers; Rozanolixizumab for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis [ID5092] Committee Papers; dostupné 01/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10994/documents/committee-papers>
- [56] Muppidi, S., Silvestri, N. J., Tan, R., Riggs, K., Leighton, T., & Phillips, G. A. (2022). Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle & nerve*, 65(6), 630-639.
- [57] Mendoza, M., Tran, C., Bril, V., Katzberg, H. D., & Barnett, C. (2020). Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology*, 95(12), e1617-e1628.
- [58] Ondrušová, M., Fajbiková, A., Vándor Svidová, S.: Epidemiologické ukazovatele myasténie gravis a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu rozanolixizumabom. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [59] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Pharmacoeconomic report: Efgartigimod (Vyvgart). Company: Argenx Canada. 2024.

- [60] Howard, J. F., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R. J., Illa, I., ... & Deruelle, F. (2017). Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology*, 16(12), 976-986.
- [61] Abuzinadah, A. R., Alanazy, M. H., Butt, N. S., Barohn, R. J., & Dimachkie, M. M. (2021). Exacerbation rate in generalized myasthenia gravis and its predictors. *European neurology*, 84(1), 43-48.
- [62] Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolgert, F., Eymard, B., Stojkovic, T., ... & Myasthenia Gravis Clinical Study Group. (2005). Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Archives of neurology*, 62(11), 1689-1693.
- [63] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Common Drug Review. Pharmacoeconomic report: Eculizumab (Soliris); Company: Alexion Pharma Canada Corporation. 2020.*
- [64] NICE; Draft guidance consultation; Rozanolixizumab for treating antibody-positive generalised myasthenia gravis; dostupné 02/2025 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10994/documents/consultation-document>
- [65] Ondrušová, M., Bónová, M., Vándor Svidová, S., Fajbiková A.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2024.
- [66] Ondrušová, M., Fajbiková, A., Vándor Svidová, S.: Epidemiologické ukazovatele myasténie gravis a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu rozanolixizumabom. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2024.
- [67] EMA; SPC lieku Soliris; dostupné 02/2025 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf)
- [68] EMA; SPC Vyvgart; dostupné 02/2025 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_sk.pdf)

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

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

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo Rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu refraktérnej gMG.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:          Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.          Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).          Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.          Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</p>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	MUDr. Ivan Martinka, PhD
<b>Názov organizácie</b>	Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
<b>Pracovná pozícia</b>	neuroológ
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	■
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b></li> <li>2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b></li> <li>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relevantné klinické ukazovatele môžu byť klinimetrické škály hodnotiace vplyv ochorenia na aktivity denného života (MG-ADL – myasthenia gravis activities of daily living) a klinický obraz (QMG – Quantitative Myasthenia Gravis). MG-ADL je ľahšie vykonateľné v podmienkach bežnej ambulancie</li> <li>2. ADL</li> <li>3. Je porovnateľne účinné ako efgartigimod a ekulizumab. Podobne ako doteraz kategorizované biologické preparáty má klinický prínos pre pacientov, ktorý nereagujú dostatočne na konvečnú liečbu a/alebo im rozvoj nežiaducich účinkov či konkomitantná terapia neumožňujú adekvátnu liečbu v požadovaných dávkach . Na rozdiel od ekulizumabu a efgartigimodu má indikáciu aj na liečbu u anti-MuSK séropozitnej myasténie gravis.</li> </ol>
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Predpokladám, že pred kategorizovaním biologických liečiv (efgartigimod, ekulizumab) bolo na Slovensku cca. 30 až 40 pacientov indikovaných na liečbu. Asi 80 percent týchto pacientov je už na liečbe. Zároveň môže ročne pribúdať asi 10 nových pacientov vyžadujúcich intenzifikáciu liečby</li> <li>2. Liečivo je efektívne u vysoko aktívnej generalizovanej myasténie gravis, anti-AChR aj anti.MuSK séropozitívnej myasténie gravis</li> </ol>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Liečivo nemá indikácie, pre ktoré by sme ho používali off label.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacient s klinickými príznakmi sa dostáva obvykle cez praktického lekára , prípadne od oflamológa alebo ORL lekára k neurológovi. Neurológ ochorenie sám diagnostikuje a lieči alebo odosiela pacienta do špecializovanej neuromuskulárnej ambulancie. Ochorenie je diagnostikované na základe klinického obrazu, anamnézy a pozitívneho titra protilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK – muscle specific kinase) a/alebo na základe výsledkov elektrofyziologických vyšetrení (pozitívny dekrement amplitúdy a arey CMAP) a/alebo pozitívneho výsledku farmakologického reparačné restu so syntostigmínom</li> <li>2. V súčasnej klinickej praxi je zlatým štandardom liečby generalizovanej myasténie gravis liečba inhibítormi acetylcholínesterázy predilekčne v perorálnej forme a kombinovaná perorálna imunospresívna liečba (prednison v maximálnej dávke 1 mg/kg a napr. azatioprin v dávke 2-4 mg/kg). V prípade rekraktírnych foriem MG sa používala liečba i.v. imunoglobulínom v mesačných intervaloch v dávke max. +g/kg, ale to nie je štandardná liečba. V okamihu dobrej dostupnosti biologickej liečby dávame prednosť týmto preparátom</li> <li>3. Neexistujú národné štandardné postupy, čerpáme z medzinárodných guidelines</li> </ol>

	<p>4. Po hodnotenom liečiva môžeme zväziť ako možnosti liečby efgartigimod a ekulizumab, resp. ravulizumab. Ako možná liečby by mohl byť rituximab, ktorý je efektívny hlavne v liečbe refraktérnej anti-MuSK séropozitívnej MG, u anti-AChR séropozitívnej MG je jeho účinnosť sporná</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Komparátory (konvenčnú perorálnu imunosupresívnu liečbu) môže ordinovať akýkoľvek neurológ. I.v. imunoglobulín môže byť podávaný po dohovore s neuromuskulárnymi centrami aj na bežnom neurologickom oddelení alebo príslušnom stacionári neurologického oddelenia. Hodnotené liečivo, ako aj ekulizumab a efgartigimod sú podávané len v dezignovaných cebtrách (uvedené v kategorizačnom rozhodnutí) a to v prostredí ambulancie- v našom prípade cestou denného stacionára neurologickej kliniky.</p>
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>V súčasnosti sa s kategorizáciou dvoch liekov určených na liečbu vysoko aktívnej MG (ekulizumab, efgartigimod) zlepšila situácia pacientov s vysoko aktívnou generalizovanou MG AChR séropozitívnu formou. Tieto liečivá ale nemajú indikáciu na liečbu anti-MuSK séropozitívnej MG, čo môže znamenať zníženú dostupnosť modernej liečby u tejto skupiny pacientov s generalizovanou MG</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Stiahnutie tohto liečiva by bolo problémom hlavne pre pacientov s anti-MuSK séropozitívnu myasténiou gravis, vysoko aktívnu</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Mal by ho predpisovať neurológ erudovaný v liečbe neuromuskulárnych ochorení zo špecializovaného centra, resp. ambulancie Indikáciou je vysoko aktívna MG , AChR séropozitívna aj AChR séronegatívna t.j. pacient má pretrvávajúcu myastenickú symptomatiku (MG ADL 6 bodov a viac) napriek adekvátnej liečbe (kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a nesteroidným imunosupresívom, resp. terapia nesteroidným imunosupresívom, ak sú kortikoidy kontraindikované, resp. kortikoidmi samotnými, ak sú kontraindikované nesteroidné imunosupresíva). Zahŕňa aj pacientov, ktorý v poslednom roku vyžadovali dve alebo viac intervencií (i.v. imunoglobulín, plazmaferéza) pre závažné zhoršenie MG napriek adekvátnej imunosupresívnej liečbe).</p>
<b>Ďalšie problémy</b>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizovaná myasténiá gravis je závažné ochorenie s výrazným dopadom na kvalitu života pacienta</li> <li>• Väčšina pacientov reaguje veľmi dobre na konvenčnú liečbu a miera ich nežiaducich účinkov je tolerovateľná</li> <li>• Existuje asi 10 % pacientov s vysoko aktívnou MG, ktorí vyžadujú eskaláciu liečby: inhibítory komplementu, resp. antagonisti neonatálneho Fc receptoru</li> <li>• Rozanolixizumab je liečivo zo skupiny antagonistov neonatálneho fc receptoru, indikované na liečbu vysoko aktívnej MG nereagujúcej dostatočne na konvenčnú liečbu</li> </ul>	



- Ako jediný preparát je indikovaný nielen na liečbu anti-AChR séropozitívnej MG, ale aj na liečbu anti-MuSK pozitívnej MG. Zároveň sa ako jediný z dostupných preparátov podáva subkutánne. Tieto skutočnosti predstavujú konkurečnú výhodu oproti ostatným preparátom.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo Rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu refraktérnej gMG.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na [www.niho.sk](http://www.niho.sk).

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

#### O Vás

Vaše meno	Andrea Madunová
Názov organizácie	Belasý motýľ o. z. (predtým Organizácia muskulárnych dystrofiikov v SR)
Pracovná pozícia	Predsedníčka, sociálna poradkyňa
Krátky opis organizácie	Sme celoslovenská patientska organizácia, združujeme deti aj dospelých s rôznymi nervovosvalovými ochoreniami. Poskytujeme poradenské služby v sociálnej oblasti, spájame patientsku a odbornú komunitu.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Informácie sme získali osobným kontaktom s pacientami, ktorí majú ochorenie MG.

#### Život s ochorením

<b>A0005, A0004, H0200</b> Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Pacienti uvádzajú, že zmena po prepuknutí ochorenia je veľmi výrazná. Prejavy ochorenia sú natoľko závažné, že výrazne zasahujú do kvality života pacientov. Uvádzajú dvojité, rozmazané videnie, závraty, ťažkosti s očnými viečkami a svalmi na tvári, kvôli ochabnutým svalom na tvári nezrozumiteľná reč, neistý a zachrípnutý hlas, ťažkosti s prehĺtaním pri jedle, pití, pri slinách, problémy s dýchaním. Uvádzajú aj výraznú slabosť končatín, slabosť, problém prejsť aj na krátku vzdialenosť, problém pri sebaobslužných úkonoch, pocit neustálej
--	---

	<p>únavy, bolesti celého tela a z únavy časté bolenie hlavy. Uvedené prejavy spúšťajú u pacientov úzkosti a frustráciu, čo u niektorých vyvoláva depresiu. Pacienti uvádzajú najčastejšie týchto odborníkov, ktorých navštívili pri prvých prejavoch ochorenia: neurológ, internista.</p>
<p><b>H0002</b>          Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením?          Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?           Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Najviac pomoci pacientom poskytujú blízke osoby, príbuzní (manžel, deti, súrodenci). Ochorenie núti pacientov minimalizovať svoje potreby, začnú robiť len nevyhnutné činnosti, musia často oddychovať, aj po minimálnej námahe, rozdeliť si deň tak, aby medzi jednotlivými činnosťami mali priestor na oddych. Niektoré činnosti prestanú zvládať úplne, napr. nakupovanie, domáce práce, preprava – nevládu ísť mimo domu bez pomoci, prejdú len minimálnu vzdialenosť, potrebujú dopomoc.</p> <p>Pacienti uvádzajú, že veľmi trpia tým, že sú odkázaní na pomoc svojich blízkych. Akoby stratili svoju nezávislosť, mení to aj vzťah partnerský, niekedy sú posúvaní do pozície prijímateľa pomoci bez možnosti riadiť svoj život podľa svojej predstavy.</p>
<p><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p><b>A0024</b>          Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Pacienti uvádzajú, že cesta k diagnóze trvá niekoľko rokov, od 2-5rokov. Mnohé vyšetrenia, ktoré absolvujú sú negatívne, niektorým bola určená nesprávna diagnóza, na ktorú sa aj liečili (napr. Tetanický syndróm, neuroborelióza).</p>
<p><b>A0025</b>          Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurológ – mesačne, štvrťročne, príp. podľa potreby - kontrola stavu pohyblivosti, krvné stesty, úprava kvantity liečiv, intravenózne podanie imunoglobulínov, liečba migrény a pod.              Všeobecný lekár – odbery, štvrťročne              Gastroenterolog/hepatológ- sonografia, polročne              Endokrinológia – po tymektómii (polročne)              Pneumológ – po komplikáciách po tymektómii              Psychiater – liečba depresie              Očný lekár – raz ročne              Alergológ, imunológ – polročne, spirometria              Rehabilitácie – sústavná ambulatná starostlivosť</li> <li>2.             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvádzajú Imuran, mestinon, prednison, lagosa, helacid, kaldyum, caltrate, lieky proti bolesti a ochranu žalúdka, každé 4 týždne - intravenózne imunoglobulíny, antidepresíva cipralex, elontril</li> </ul> </li> <li>3.             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veľký nárast váhy (cca 30kg) – čím sa zhoršuje mobilita</li> <li>- Zhoršené pečňové testy a s tým spojená liečba</li> </ul> </li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Po prednisone - permanentný pocit hladu, zhoršenie psychického stavu</li> <li>- Emocionálne zmeny, zhoršená koža a žily,</li> <li>- Pri zmene dávkovania výrazný emocionálny diskomfort</li> <li>- Vypadávanie pamäti, pomalosť, kognitívne problémy</li> <li>- Ak majú pacienti aj iné zdravotné ťažkosti, sú problémy zladit' liečbu MG aj kvôli negatívnym účinkom iných liekov na MG</li> <li>- Nežiadúce účinky pri infúznej liečbe – bolesti hlavy, zimnica, reflux</li> <li>- Kvôli oslabenej imunite náchylnosť na iné ochorenia – chrípka, prechladnutie, zápaly močového mechúra, kandidózy, bolesť hrdla, náchylnosť na infekčné ochorenia a pod.</li> </ul>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b> Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Pacienti očakávajú od liečby lepší účinok, dúfajú, že budú užívať oveľa menej liekov ako doteraz, a teda budú mať menej nežiadúcich účinkov, silnejšiu imunitu, celkové zlepšenie kvality života,.</p> <p>Dúfajú v stabilizáciu svojho zdravotného stavu, čo by im umožnilo lepšie s ochorením fungovať, môcť si naplánovať aktivity, celkovo dúfajú v to, že budú mať viac energie na fungovanie.</p> <p>Čím skôr sa k liečbe dostanú, tým menej bude ich organizmus poškodený nežiadúcimi účinkami súčasnej liečby.</p> <p>Pacienti nemajú žiadne informácie o nevýhodách liečby.</p>
<p><b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?</p> <p><i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Pacienti, s ktorými sme v kontakte nemajú skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku.</p>
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	

<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Je veľmi dôležité, aby komunikácia s pacientmi bola korektná a otvorená, aby nemali obavy pýtať sa. Mali by dostať vhodné informácie o liečbe tak, aby nemali nereálne očakávania, aby dobre porozumeli ako liečivo funguje. Je dôležité, aby pacienti nemali obavu nahlasovať nežiadúce účinky, alebo sa na ne opýtať svojho lekára bez obavy, že prídu o liečbu. Pomocníkom môže byť jednoduchý a zrozumiteľný manuál, ktorý bude dobrým sprievodcom pre pacienta v prípade otázok.</p>
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Predpokladáme, že sú na Slovensku pacienti, ktorí nie sú zdiagnostikovaní vôbec, prípadne nemajú správnu diagnózu. Je dôležité, aby lekári boli na odborných fórach informovaní o prejavoch MG, aby ju mohli včas odhaliť.</p>
<p><b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Pacienti dúfajú vo zvýšenie svojej výkonnosti – fyzickej aj psychickej. Očakávajú, že liečba im umožní aspoň čiastočne návrat do pracovného prostredia. Veľmi túžia byť pracovne aktívni, aspoň v obmedzenom rozsahu. Pomôže to zlepšiť finančnú nezávislosť pacientov a zlepšiť ich sociálny status.</p>
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Pacienti očakávajú, že príchod liečiva zastabilizuje ich zdravotný stav, umožní im zachovať si oveľa dlhšie samostatnosť, mobilitu, aby mohli svoje denné aktivity vykonávať samostatne alebo len s minimálnou pomocou. Dúfajú, že budú menej závislí na fyzickej pomoci od svojich blízkych. Očakávajú významné zvýšenie resp. minimálne zachovanie kvality života.</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Pre príbuzných by liečba priniesla benefity v podobe menšej angažovanosti pomoci svojim blízkym, ktorá je často nad rámec ich časových možností. Rodinný život by sa ustálil. Ak sa podarí návrat pacientov do pracovného prostredia aspoň čiastočne,lepší sa ekonomická situácia dotknutých rodín. Štát by ušetril na dávkach, ktoré poskytuje opatrovateľom, alebo pacientom na pomôcky, a rôzne kompenzačné príspevky.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?  Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<p><b>Hlavná správa</b></p>	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Pacienti potrebujú liečbu, ktorá reaguje na ich dg
- Pacienti potrebujú liečbu s minimalizovanými nežiadúcimi účinkami
- Stabilizácia zdravotného stavu je pacientami vnímaná ako benefit
- 
- 

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

## 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

### Vstup patientskej organizácie

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

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva ROZA v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Komunikácia prebehla len prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty odpovedí 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: 24.01.2025	Dátum odpovede: 03.02.2025	
Špecifikovať pôvod hodnôt OR vstupujúcich do modelu, o ktorých DR vo FER lieku Rystiggo uvádza, že pochádzajú z DR predloženej NMA1. Hodnoty OR sa NIHO v predloženej NMA1 nepodarilo identifikovať.	DR v rámci žiadosti o kategorizáciu lieku Rystiggo predložil NMA1, ktorá hodnotila odpoveď na základe zníženia MG-ADL skóre o $\geq 3$ body. Údaje z predloženej NMA1 však nevstupujú ďalej do modelu. Vzhľadom na klinickú prax na Slovenku a platné IO liekov Soliris a Vyvgart, v ktorých je odpoveď definovaná ako zníženie MG-ADL skóre o $\geq 2$ body, DR v odpovedi doplnil dáta z inej NMA (NMA2), ktoré vstupujú do modelovania nákladovej efektívnosti podľa DR.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . V NIHO nastavení predpokladáme rovnakú účinnosť ROZA a komparátorov. Výsledky dodatočnej analýzy NMA (NMA2) sme nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti, nakoľko dodatočne predložená NMA2 neobsahuje porovnanie ROZA voči ECU v kombinácii s SoC z dôvodu nedostupnosti dát. Výsledky pôvodne predloženej NMA1 porovnávajúce ROZA voči EFGA v kombinácii s SoC považujeme za podobné v porovnaní s výsledkami dodatočnej analýzy (NMA2).