

# Liečivá cipaglukozidáza alfa (Pombiliti) a miglustat (Opfolda) na liečbu dospelých pacientov s neskorou formou Pompeho choroby

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

**Číslo žiadosti:**

37852, 37853

**ATC skupina:**

A16AB23

A16AX06

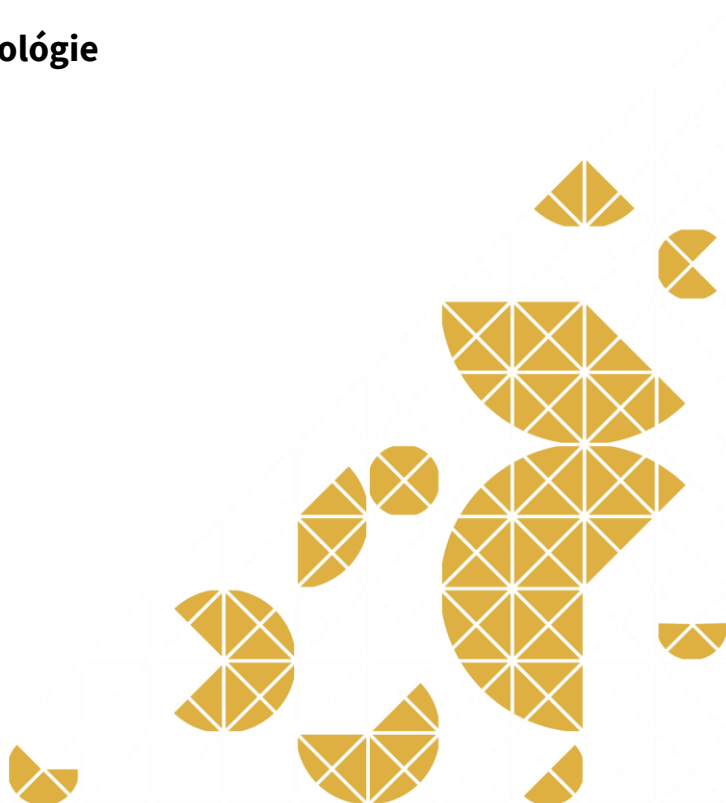
**ŠÚKL kód:**

3362E

3998E

**Publikované dňa:**

02.04.2026

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

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie liekov Pombiliti a Opfolda v indikácii na liečbu dospelých pacientov s neskorou formou Pompeho choroby. Uvedené lieky sú pri DR navrhovanej úhrade (■ € za balenie lieku Pombiliti a ■ € za balenie lieku Opfolda) v hodnotenej indikácii nákladovo efektívne v zmysle §7 zákona 363/2011 Z. z.

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Pompeho choroba (z angl. Pompe disease, PD) je zriedkavé, geneticky podmienené, progresívne ochorenie spôsobené deficitom enzýmu kyslej alfa-glukozidázy. To vedie k akumulácii glykogénu predovšetkým v kostrovom a srdcovom svalstve a následne k postupnému poškodzovaniu buniek. Rozlišujeme infantilnú formu s manifestáciou v ranom detstve a neskorú formu (z angl. late-onset Pompe disease, LOPD) s nástupom po 12. mesiaci života až v dospelosti – čím neskôr choroba nastúpi, tým sú jej príznaky ľahšie. Diagnóza LOPD je často stanovená s oneskorením pre nešpecifický charakter príznakov. Neliečení pacienti s infantilnou formou zvyčajne zomierajú do 2 rokov, zatiaľ čo pacienti s LOPD majú variabilnú dĺžku života (medián prežívania po stanovení diagnózy je približne 27 rokov). LOPD sa typicky prejavuje progresívnou svalovou slabosťou, ťažkosťami s dýchaním, únavou a v pokročilých štádiách môže vyžadovať invalidný vozík alebo umelú pľúcnu ventiláciu, pričom zlyhanie dýchania patrí medzi hlavné príčiny úmrtia. Pacienti sú štandardne liečení enzýmovou substitučnou terapiou (z angl. enzyme replacement therapy, ERT). Na Slovensku je v súčasnosti dostupné a hražené z verejného zdravotného poistenia (VZP) liečivo alfa-*alglukozidáza*. Liečba LOPD liekmi Pombiliti a Opfolda, ako aj liečba alfa-*alglukozidázou* môže byť indikovaná v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **CIPA + MIG = *cipaglukozidáza alfa (Pombiliti) + miglustat (Opfolda)***  
Lieky Pombiliti a Opfolda nemajú status liekov na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Lieky nie sú považované za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
  - **ALGLU = *alfa-*alglukozidáza****

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Účinnosť CIPA + MIG považujeme pre potreby aktuálneho hodnotenia za podobnú ako účinnosť liečiva ALGLU v populácii dospelých pacientov s LOPD.** Predpoklad podobnej účinnosti vychádza z randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie fázy III PROPEL, ktorá porovnávala liečbu intervenciou voči komparátoru ALGLU po dobu 52 týždňov. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť intervencie boli ďalej hodnotené v otvorenom predĺžení (z angl. open label extension, OLE) klinickej štúdie PROPEL (PROPEL-OLE), v ktorom boli pacienti sledovaní ďalších 52 týždňov.
- **Celkové prežívanie** (z angl. overall survival, OS) nebolo sledované v štúdiu PROPEL ani v jej predĺžení PROPEL-OLE.
- Účinnosť CIPA + MIG bola vyhodnocovaná na základe primárneho ukazovateľa, **6-minútového testu chôdze** (z angl. **six-minute walk test, 6MWT**) a sekundárneho ukazovateľa, **nútenej vitálnej kapacity** (z angl. **forced vital capacity, FVC**).
- **Pre ukazovateľ 6MWT** v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention-to-treat, ITT) bola priemerná zmena v prejdenej vzdialenosti v 52. týždni oproti východiskovej hodnote v ramene

CIPA + MIG (n = 85) +20,8 bodu, zatiaľ čo v ramene ALGLU + PLA (n = 37) to bolo +7,2 bodu. Rozdiel medzi ramenami (+13,6 bodu) v prospech CIPA + MIG nebol štatisticky významný (p = 0,071).

- Pacienti v minulosti liečení ERT v ramene CIPA + MIG (n = 65) dosiahli v 6MWT zlepšenie o +16,9 bodu, zatiaľ čo pacienti v ramene ALGLU + PLA (n = 30) nevykázali žiadnu zmenu. Rozdiel medzi ramenami bol +16,9 bodu v prospech CIPA + MIG (p = 0,047).
- Pacienti v minulosti neliečení ERT v ramene CIPA + MIG (n = 20) dosiahli v 6MWT zlepšenie o +33,4 bodu, zatiaľ čo pacienti v ramene ALGLU + PLA (n = 7) dosiahli zlepšenie o +38,4 bodu. Rozdiel medzi ramenami bol +4,9 bodu v prospech ALGLU + PLA (p = 0,60).
- **Pre ukazovateľ FVC** v ITT populácii pacientov bola priemerná zmena v 52. týždni liečby oproti východiskovým hodnotám v ramene CIPA + MIG (n = 85) -0,9 %, zatiaľ čo v ramene ALGLU + PLA (n = 37) to bolo -4,0 %. Rozdiel medzi ramenami bol +3,0 % v prospech CIPA + MIG (p = 0,023).
  - Pacienti v minulosti liečení ERT v ramene CIPA + MIG (n = 65) dosiahli vo FVC zlepšenie o +0,1 %, zatiaľ čo pacienti v ramene ALGLU + PLA (n = 30) vykázali zhoršenie o -4,0 %. Rozdiel medzi ramenami bol +4,1 % v prospech CIPA + MIG (p = 0,006).
  - Pacienti v minulosti neliečení ERT v ramene CIPA + MIG (n = 20) dosiahli vo FVC zhoršenie o -4,1 %, zatiaľ čo pacienti v ramene ALGLU + PLA (n = 7) dosiahli zhoršenie o -3,6 %. Rozdiel medzi ramenami bol +0,5 bodu v prospech ALGLU + PLA (p = 0,57).
- **Dostupné výsledky hodnotenia kvality života nepovažujeme za dostatočné pre zhodnotenie prínosu CIPA + MIG voči komparátoru ALGLU. DR nepredložil výsledky klinickej štúdie PROPEL pre ITT populáciu, a to pre žiaden z nástrojov, ktoré boli použité pri hodnotení kvality života.** Pri nástrojoch EQ-5D-5L a EQ-5D-VAS sú výsledky dostupné len pre podskupinu pacientov v minulosti liečených ERT, pričom medzi intervenciou a komparátorom neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely. Pri dotazníkoch PROMIS-Physical Function SF20a a PROMIS-Fatigue score SF8a sú výsledky dostupné zvlášť pre podskupinu pacientov v minulosti liečených ERT a pre podskupinu pacientov v minulosti neliečených ERT. V žiadnej z podskupín neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely medzi intervenciou a komparátorom.
- **Bezpečnosť intervencie CIPA + MIG a komparátora ALGLU považujeme na základe klinickej štúdie PROPEL za podobnú.** Pacienti v ramene CIPA + MIG v porovnaní s ramenom ALGLU + PLA vykazovali vyšší výskyt závažných nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (z angl. Serious Treatment Emergent Adverse Events, STEAEs); CIPA + MIG: 8 pacientov (9 %), ALGLU + PLA: 1 pacient (3 %). Výskyt STEAEs, ktoré mohli byť potenciálne spojené s liečbou však bol v oboch ramenách podobný; CIPA + MIG: 1 pacient (1 %), ALGLU + PLA: 0 pacientov (0 %). Výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) bol podobný v oboch ramenách; CIPA + MIG: 81 pacientov (95 %), ALGLU + PLA: 37 pacientov (97 %). Výskyt TEAEs, ktoré mohli byť potenciálne spojené s liečbou bol mierne vyšší v ramene komparátora; CIPA + MIG: 26 pacientov (31 %), ALGLU + PLA: 14 pacientov (37 %). Žiaden pacient v štúdiu nezomrel z dôvodu výskytu TEAEs. Z dôvodu výskytu TEAEs štúdiu predčasne ukončili 3 pacienti v ramene CIPA + MIG (4 %) a 1 pacient v ramene ALGLU + PLA (3 %).
- **Za najzásadnejšie limitácie v internej validite** klinickej štúdie PROPEL a jej predĺženia PROPEL-OLE považujeme **nedosiahnutie štatistickej významnosti v primárnom ukazovateli, krátke trvanie komparatívnej fázy štúdie, nezaslepený dizajn v otvorenej fáze štúdie a chýbanie výsledkov kvality života pre ITT populáciu. Najzávažnejším problémom externej validity je veľmi nízky počet analyzovaných pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení ERT** (20 pacientov v ramene CIPA + MIG a 7 pacientov v ramene ALGLU + PLA).

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

- **Kombinácia CIPA + MIG pri DR požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- DR navrhuje úhradu za balenie liečiva CIPA na úrovni ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a úhradu za balenie liečiva MIG na úrovni ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

- Vzhľadom na to, že nebol preukázaný prínos CIPA + MIG oproti komparátoru ALGLU, DR v žiadosti predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis, CMA). Kombinácia CIPA + MIG dosahuje pri úhrade navrhovanej DR o ■■■ € nižšie ročné náklady v porovnaní s komparátorom ALGLU.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota plynie najmä z modelovania rovnakej účinnosti, bezpečnosti a kvality života CIPA + MIG a ALGLU, ako aj z otázného prínosu CIPA + MIG voči ALGLU v podskupine pacientov v minulosti neliečených ERT.

#### **Dopad na rozpočet**

- Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu kombináciou CIPA + MIG pri DR navrhovanej úhrade v tretí rok od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške ■■■ € a čistý dopad vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov liečených kombináciou CIPA + MIG, neistého vývoja penetrácie trhu a nemodelovania zotrvania na liečbe.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov 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.).

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	2
Obsah .....	5
Použité skratky .....	6
Časový priebeh hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky .....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	15
3.3. Opis intervencie (B0001) .....	15
3.4. Registrácia technológie (A0020) .....	15
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	16
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	16
3.7. Relevantné komparátory (B0001) .....	16
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	17
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	18
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	18
4.2. Výsledky účinnosti .....	19
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	24
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013) .....	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006) .....	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	31
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	31
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO .....	32
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	34
7.1. Etická analýza .....	34
7.2. Organizačné aspekty .....	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	35
7.4. Právne aspekty .....	36
8. Zdroje .....	37
9. Appendix .....	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	39

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	10
Tabuľka 2: Maximálna cena vo verejnej lekární a navrhovaná úhrada zdravotnej poisťovne pre lieky Pombilita a Opfolda .....	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	18
Tabuľka 4: Súhrn výsledkov v ukazovateli 6MWT zo štúdie PROPEL – ITT populácia + subpopulácie pacientov .....	20
Tabuľka 5: Súhrn výsledkov v ukazovateli FVC zo štúdie PROPEL – ITT populácia + subpopulácie pacientov .....	21
Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	29
Tabuľka 7: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	30
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	32
Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	33

## Obrázky

Obrázok 1: Časová os užitia CIPA a MIG .....	15
Obrázok 2: Schéma designu štúdie PROPEL.....	18
Obrázok 3: Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej v 6MWT počas 52 týždňov štúdie PROPEL, vyjadrená voči východiskovej hodnote .....	19
Obrázok 4: Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej v 6MWT počas 104 týždňov štúdie PROPEL a PROPEL-OLE, vyjadrená voči východiskovej hodnote – pacienti v minulosti liečení ERT (vľavo) a pacienti v minulosti neliečení ERT (vpravo).....	20
Obrázok 5: Priemerná zmena v % predikovanej hodnoty FVC v sede počas 52 týždňov štúdie PROPEL, vyjadrená voči východiskovej hodnote .....	21
Obrázok 6: Priemerná zmena v % predikovanej hodnoty FVC počas 104 týždňov štúdie PROPEL a PROPEL-OLE, vyjadrená voči východiskovej hodnote – pacienti v minulosti liečení ERT (vľavo) a pacienti v minulosti neliečení ERT (vpravo).....	21
Obrázok 7: Výsledky kvality života meranej dotazníkom EQ-5D-5L po 52. týždňoch liečby v štúdii PROPEL – skupina pacientov po predchádzajúcej liečbe ERT .....	22
Obrázok 8: Výsledky kvality života hodnotené dotazníkmi PROMIS. Priemerná zmena od východiskových hodnôt po 104. týždeň liečby u pacientov zaradených v štúdii OLE – pacienti v minulosti liečení ERT .....	23
Obrázok 9: Výsledky kvality života meranej dotazníkmi PROMIS. Priemerná zmena od východiskových hodnôt po 104. týždeň liečby u pacientov zaradených v štúdii OLE – pacienti v minulosti neliečení ERT .....	24
Obrázok 10: Bezpečnostný profil CIPA + MIG a ALGLU + PLA v štúdii PROPEL po 52-týždňovom sledovaní.....	25
Obrázok 11: Bezpečnostný profil CIPA + MIG po 104-týždňovom sledovaní v štúdii PROPEL a jej predĺžení PROPEL-OLE .....	26

## Použité skratky

6MWT	6-minútový test chôdze (z angl. Six-Minute Walk Test)
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ALGLU	Alfa-αglukozidáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CIPA	Cipaglukozidáza alfa
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimisation Analysis)
DCO	Čas uzávierky dát (z angl. Data Cut-Off)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiacia skupina pre NICE (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EPOC	Európske konzorcium pre Pompeho chorobu (z angl. European Pompe Consortium)
ERT	Enzymová substitučná terapia (z angl. Enzyme Replacement Therapy)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
FVC	Nútená vitálna kapacita (z angl. Forced Vital Capacity)
GAA	Kyslá alfa-αglukozidáza (z angl. Acid Alpha-Glucosidase)
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)

HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Pacienti, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention-To-Treat)
LOPD	Neskorá forma Pompeho choroby (z angl. Late Onset Pompe Disease)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MIG	Miglustat
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OLE	Otvorené predĺženie (z angl. Open-Label Extension)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Pompeho choroba (z angl. Pompe Disease)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PO	Preskripčné obmedzenie
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
SE	Smerodajná odchýlka (z angl. Standard Error)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	Nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe (z angl. Treatment-Emergent Adverse Event)
TOT	Čas na liečbe (z angl. Time on Treatment)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Event)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová škála (z angl. Visual Analog Scale)
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Časový priebeh hodnotenia

<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty</b>	28.08.2025
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	02.04.2026
<b>Celkové trvanie hodnotenia</b>	218 dní

Informácie o dokumente

#### **Autori**

Mgr. Henrieta Bilanin, PhD.

Mgr. Alena Kász Černáčková, PhD.

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Rola autorov: HB je prvou autorkou hodnotenia; AKČ a ZK sú druhými autorkami hodnotenia.

#### **Vydavateľ a zodpovedný za obsah**

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**

Bilanin H., Kász Černáčková A., Katona Z.: Liečivá cipaglukozidáza alfa (Pombiliti) a miglustat (Opfolda) na liečbu dospelých pacientov s neskorou formou Pompeho choroby. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL201; 2026; 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. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

#### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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 č. 358/2021 Z. z.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pompeho choroba, MKCH-10<sup>1</sup>: E74.0</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s neskorou formou Pompeho choroby.</li> </ul> <p><b>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diagnózou neskej formy Pompeho choroby (deficit kyslej glukozidázy) potvrdenou enzymologickým vyšetrením.</li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: bez obmedzenia.</li> </ul>
Intervencia (Intervention)	
	<p><b>Cipaglukozidáza alfa (CIPA)</b></p> <p><b>Miglustat (MIG)</b></p>
Komparátor (Comparator)	
	<b>Alfa-αglukozidáza (ALGLU)</b>
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinická účinnosť</li> </ul>	<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>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6MWT</b> (z angl. Six-Minute Walk Test; 6-minútový test chôdze)</li> <li>• <b>FVC</b> (z angl. Forced Vital Capacity; nútená vitálna kapacita pľúc)</li> </ul>

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

<sup>2</sup> EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<b>Kvalita života</b> <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D <sup>3</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezpečnosť</li> </ul>	<b>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</b> <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> <b>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</b>
<b>Dizajn štúdií (Study design)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinická účinnosť</li> </ul>	<b>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</b> <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>• Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> </ul> <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezpečnosť</li> </ul>	<b>RCTs a metaanalýzy z nich.</b> <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</li> <li>• Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</li> <li>• Prospektívne observačné štúdie</li> <li>• Jednoramenné štúdie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ekonomické hodnotenie</li> </ul>	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</li> </ul>	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 a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoeconomický rozbor, publikácie, farmakoeconomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskym konzorciom pre Pompeho chorobu.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE<sup>4</sup>, SÚKL<sup>5</sup>)

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 10.11.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 24.11.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

<sup>4</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

<sup>5</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

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

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

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

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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. 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.

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

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

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

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

##### Ochorenie [1, 2]

Pompeho choroba (z angl. Pompe disease, PD) je zriedkavé, geneticky podmienené, progresívne, metabolické ochorenie. Spôsobuje ho absencia alebo nedostatok lyzozomálneho enzýmu kyslej alfa-glukozidázy (z angl. acid alpha-glucosidase, GAA), ktorý za fyziologických okolností zabezpečuje štiepenie glykogénu. Deficit enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v lyzozómoch, predovšetkým v kostrovom a srdcovom svalstve, ale aj v ďalších tkanivách, čo spôsobuje postupné poškodzovanie buniek. Ochorenie sa dedí autozomálne recesívne.

Klinický priebeh závisí od zvyšnej aktivity enzýmu, pričom rozlišujeme dve hlavné formy – infantilnú, ktorá sa manifestuje v ranom detstve, a neskorú formu (z angl. late-onset Pompe disease, LOPD) s nástupom po 12. mesiaci života až v dospelosti. Vo všeobecnosti platí, že čím neskôr choroba nastúpi, tým sú jej príznaky ľahšie v dôsledku reziduálnej aktivity GAA, ktorá môže dosahovať v prípade neskôr sa objavujúcej formy hodnotu od 1 do 40 %. Pri infantilnej forme je táto aktivita zvyčajne nulová [3].

Diagnóza LOPD býva pre nešpecifické príznaky často stanovená oneskorene, čo vedie k odkladu začatia liečby a k zhoršeniu kvality aj dĺžky života pacientov. Pacienti s infantilnou formou PD, pokiaľ nie sú liečení, zvyčajne zomierajú do 2 rokov života, zatiaľ čo očakávaná dĺžka života pacientov s LOPD vykazuje výraznú variabilitu. V observačnej štúdii zahŕňajúcej 286 pacientov sa dĺžka života neliečených pacientov s LOPD pohybovala od 23 do 77 rokov; medián prežívania po stanovení diagnózy dosahoval 27 rokov, zatiaľ čo medián veku pri diagnóze bol 38 rokov [4].

##### Závažnosť a symptómy [1, 3]

LOPD má variabilný priebeh, postihuje viaceré orgánové systémy a typicky sa prejavuje progresívnou svalovou slabosťou. Medzi typické príznaky patria ťažkosti s dýchaním zhoršujúce sa v ľahu a pri rozprávaní, ranné bolesti hlavy, ospalosť, nevysvetliteľné zaspávanie aj počas bežných činností, dýchavičnosť pri bežných činnostiach aj v pokoji a ťažkosti pri vstávaní. V pokročilých štádiách si stav pacienta môže vyžadovať invalidný vozík alebo umelú pľúcnu ventiláciu, pričom zlyhanie dýchania patrí medzi hlavné príčiny úmrtia.

### 3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Národné štandardné postupy liečby PD nie sú k dispozícii. Na základe viacerých medzinárodných odporúčaní sa PD lieči enzýmovou substitučnou terapiou (z angl. Enzyme Replacement Therapy, ERT) [5, 6]. V súčasnosti sú schválené Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) na liečbu PD tri liečivá patriace medzi ERT:

1. Alfa-αglukozidáza
2. Avalglukozidáza alfa
3. Cipaglukozidáza alfa

Okrem ERT sa pacientom s PD odporúčajú aj podporné opatrenia ako je fyzioterapia a úprava stravy.

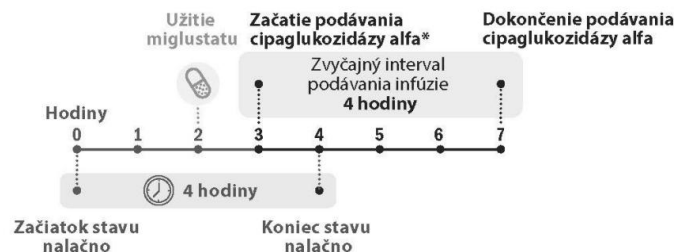
### 3.3. Opis intervencie (B0001)

**Cipaglukozidáza alfa (Pombiliti) = CIPA** je dlhodobá enzýmová substitučná liečba. CIPA pri PD nahrádza chýbajúci alebo poškodený endogénny enzým a vyvíja enzymatickú aktivitu pri štiepení glykogénu a redukcii intramuskulárneho glykogénu, čo má zmierňovať poškodzovanie tkanív nahromadeným glykogénom. CIPA sa má podávať intravenóznou infúziou v dávke 20 mg/kg každé 2 týždne [7].

**Miglustat (Opfolda) = MIG** je enzýmový stabilizátor CIPA, čo má minimalizovať stratu enzýmovej aktivity v krvi počas podávania infúzie. MIG sa má užívať perorálne každé 2 týždne jednu hodinu pred podaním CIPA. U pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg je odporúčaná dávka 260 mg (4 kapsuly po 65 mg) [8].

Obrázok 1: Časová os užitia CIPA a MIG

Graf č. 1. Časová os užitia dávky



Zdroj: [7]

### 3.4. Registrácia technológie (A0020)

Pombiliti a Opfolda nemajú status liekov určených na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o lieky na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [9, 10].

CIPA (Pombiliti) je dlhodobá enzýmová substitučná liečba používaná v kombinácii s MIG (Opfolda) ako enzýmovým stabilizátorom na liečbu dospelých s neskorou formou Pompeho choroby (deficiencia kyslej  $\alpha$ -glukozidázy) [7].

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

Lieky Pombiliti (CIPA) a Opfolda (MIG) nie sú v súčasnosti na Slovensku kategorizované a držiteľ registrácie (DR) o ich kategorizáciu v minulosti nežiadal. Lieky Pombiliti (CIPA) a Opfolda (MIG) nefigurujú v zozname liekov štandardne uhrádzaných na základe tzv. výnimiek zdravotnej poisťovne podľa §88 zákona č. 363/2011 [11, 12, 13].

Liečivo MIG je na Slovensku kategorizované v indikácii na liečbu pacientov s Gaucherovou chorobou typu I v podobe liekov Zavesca a Miglustat G.L. Pharma. Tieto lieky obsahujú odlišné množstvo účinnej látky v jednej tablete (100 mg) oproti lieku Opfolda (65 mg).

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

Úhrady, ktoré za jednotlivé balenia liekov požaduje DR znázorňuje Tabuľka 2 (stĺpec Navrhovaná ÚZP).

Tabuľka 2: Maximálna cena vo verejnej lekárni a navrhovaná úhrada zdravotnej poisťovne pre lieky Pombiliti a Opfolda

ATC/ ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	Max. cena v lekárni	Navrhovaná ÚZP
A16AB23/ 3362E	Pombiliti 105 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok	plc ifc 1x105 mg (liek.inj.skl.)	1 162,03€	■
A16AX06 / 3998E	Opfolda 65 mg tvrdé kapsuly	cps dur 4x65 mg (fl.HDPE)	147,29 €	■

ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne

Zdroj: [1]

#### Pombiliti (CIPA)

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diagnózou neskorej formy Pompeho choroby (deficit kyslej glukozidázy) potvrdenou enzymologickým vyšetrením. Hradená liečba sa môže indikovať v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie (PO): bez PO

#### Opfolda (MIG)

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s diagnózou neskorej formy Pompeho choroby (deficit kyslej glukozidázy) potvrdenou enzymologickým vyšetrením. Hradená liečba sa môže indikovať v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

PO: bez PO

#### Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované indikačné obmedzenie (IO) akceptujeme.

### 3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za jediný relevantný komparátor považujeme liečivo **alfa-*al*glukozidáza (označovaná aj ako *al*glukozidáza, ALGLU)**, čo je v súlade s voľbou komparátora podľa DR.

ALGLU je dlhodobá enzymová substitučná liečba. ALGLU má pri PD nahradit' chýbajúci alebo poškodený endogénny enzým. ALGLU sa má podávať intravenóznou infúziou v dávke 20 mg/kg každé 2 týždne.

#### Diskusia k výberu relevantných komparátorov

**Akceptujeme** výber komparátora podľa DR. ALGLU je jediné dostupné liečivo používané v liečbe PD na Slovensku.

### **3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

Za relevantný komparátor nepovažujeme liečivo avaglukozydáza alfa, z dôvodu, že na Slovensku nie je kategorizované a dostupné.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

### 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03729362	PROPEL	CIPA + MIG	ALGLU + PLA	85:38*	ukončená 01/2021
NCT04138277	PROPEL-OLE	CIPA + MIG	-	(81 + 37)**	ukončená 12/2024

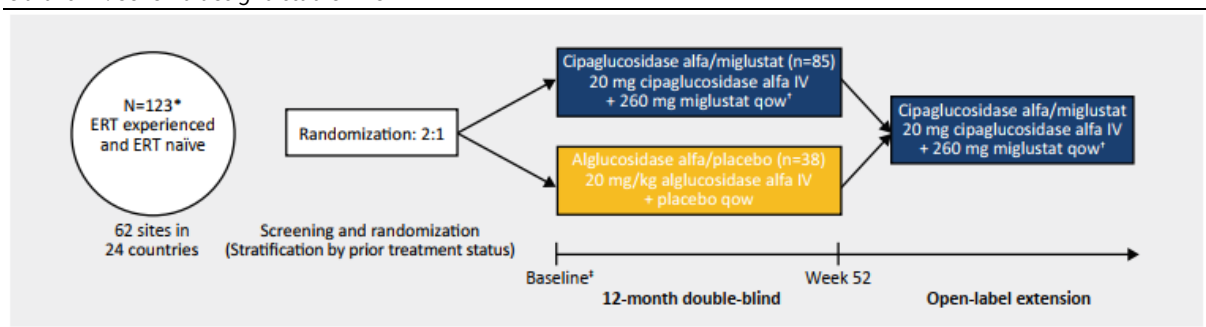
OLE – open-label extension; PLA – placebo

\* Jeden z pacientov v ramene komparátora nebol zahrnutý do analýz účinnosti, nakoľko sa predpokladalo, že pri vstupnom meraní zámerne podával slabý výkon. Do analýzy bezpečnosti bolo zahrnutých všetkých 38 pacientov z ramena komparátora,

\*\* šlo o pacientov z oboch ramien štúdie PROPEL, ktorí následne pokračovali v štúdii PROPEL-OLE

Zdroj: [14, 15, 16, 17]

Obrázok 2: Schéma designu štúdie PROPEL



Zdroj: [1]

V štúdii PROPEL bolo v ramene CIPA + MIG celkom 85 pacientov (z toho 65 pacientov v minulosti liečených ERT a 20 pacientov v minulosti neliečených ERT), zatiaľ čo v ramene ALGLU + PLA bolo 38 pacientov (z toho 30 pacientov v minulosti liečených ERT a 8 pacientov v minulosti neliečených ERT).

Do štúdie PROPEL-OLE pokračovalo 118 pacientov, ktorí ukončili štúdiu PROPEL. Z toho 81 pacientov pokračovalo v liečbe CIPA + MIG (pacienti z ramena intervencie). Ďalších 37 pacientov prešlo z ramena komparátora ALGLU + PLA na CIPA + MIG (skupina so zmenou liečby).

### Čas analýzy dát

V štúdiu PROPEL bola účinnosť a bezpečnosť CIPA + MIG v porovnaní s ALGLU + PLA vyhodnotená v 52. týždni liečby. V štúdiu PROPEL-OLE boli pacienti sledovaní dodatočných 52 týždňov. Uzávierka dát (z angl. data cut-off, DCO) nastala 3. augusta 2021.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

#### Celkové prežívanie (OS)

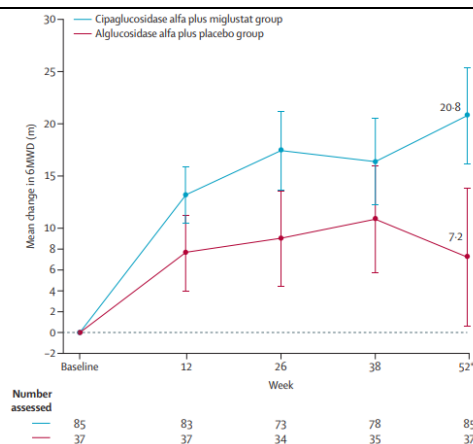
Celkové prežívanie nebolo v štúdiu PROPEL ani PROPEL-OLE sledované.

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

#### 6-minútový test chôdze

Výsledky zo 6-minútového testu chôdze (z angl. Six-Minute Walk Test, 6MWT) v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention-to-treat, ITT) zo štúdie PROPEL znázorňuje Obrázok 3. Numerické a štatistické výsledky pre ITT populáciu, ako aj výsledky analýzy podskupín zo štúdie PROPEL znázorňuje Tabuľka 4. Obrázok 4 znázorňuje výsledky zo 6MWT zo štúdie PROPEL, ako aj jej predĺženia PROPEL-OLE, a to pre podskupinu pacientov v minulosti liečených ERT, ako aj pacientov v minulosti neliečených ERT.

Obrázok 3: Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej v 6MWT počas 52 týždňov štúdie PROPEL, vyjadrená voči východiskovej hodnote



Zdroj: [14, prevzaté z 1]

Tabuľka 4: Súhrn výsledkov v ukazovateli 6MWT zo štúdie PROPEL – ITT populácia + subpopulácie pacientov

Liečba	Baseline (SE)	Zmena voči baseline v 52. týždni (SE)	Rozdiel (SE)	p
<b>ITT populácia</b>				
CIPA + MIG (n = 85)	357,9 (111,8)	+20,8 (4,6)	+13,6 (8,3)	p = 0,071
ALGLU + PLA (n = 37)	351,0 (121,3)	+7,2 (6,6)		
<b>V minulosti liečení ERT</b>				
CIPA + MIG (n = 65)	346,9 (110,2)	+16,9 (5,0)	+16,9 (8,8)	p = 0,047
ALGLU + PLA (n = 30)	334,6 (114,0)	0,0 (7,2)		
<b>V minulosti neliečení ERT</b>				
CIPA + MIG (n = 20)	393,6 (112,4)	+33,4 (10,9)	-4,9 (19,7)	p = 0,60
ALGLU + PLA (n = 7)	420,9 (135,7)	+38,3 (11,1)		

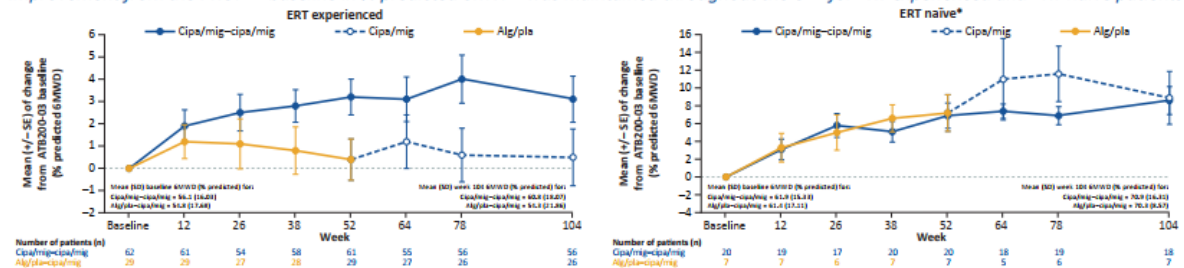
SE – smerodajná odchýlka (z angl. standard error)

Zdroj: [Upravené podľa 1]

Obrázok 4: Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej v 6MWT počas 104 týždňov štúdie PROPEL a PROPEL-OLE, vyjadrená voči východiskovej hodnote – pacienti v minulosti liečení ERT (vľavo) a pacienti v minulosti neliečení ERT (vpravo)

### Motor function (% predicted 6MWD)

Improvement from the PROPEL baseline in % predicted 6MWD was maintained throughout the OLE for ERT-experienced and ERT-naïve patients



\*Excludes one outlier. SD, standard deviation; SE, standard error.

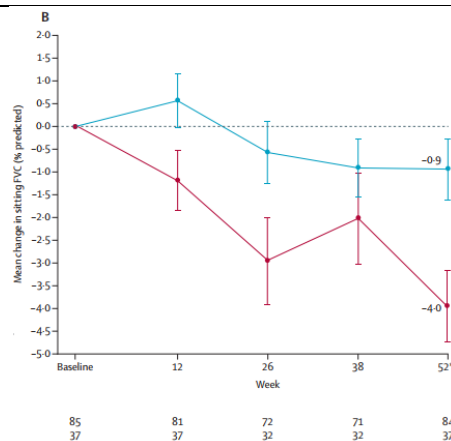
- ERT-experienced and -naïve patients treated with cipa/mig throughout showed durable improvements in % predicted 6MWD in PROPEL that were maintained throughout the OLE to week 104.
- ERT-experienced and -naïve patients who received alg/pla in PROPEL and switched to cipa/mig in the OLE showed stability in % predicted 6MWD throughout the OLE.

Zdroj: [1]

### Nútená vitálna kapacita

Výsledky z meraní nútenej vitálnej kapacity (z angl. forced vital capacity, FVC) v ITT populácii pacientov zo štúdie PROPEL znázorňuje Obrázok 5. Numerické a štatistické výsledky pre ITT populáciu, ako aj výsledky analýzy podskupín zo štúdie PROPEL znázorňuje Tabuľka 5. Obrázok 6 znázorňuje výsledky z meraní FVC zo štúdie PROPEL, ako aj jej predĺženia PROPEL-OLE, a to pre podskupinu pacientov v minulosti liečených ERT, ako aj pacientov v minulosti neliečených ERT.

Obrázok 5: Priemerná zmena v % predikovanej hodnoty FVC v sede počas 52 týždňov štúdie PROPEL, vyjadrená voči východiskovej hodnote



Zdroj: [14, prevzaté z 1]

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov v ukazovateli FVC zo štúdie PROPEL – ITT populácia + subpopulácie pacientov

Liečba	Baseline (SE)	Zmena voči baseline v 52. týždni (SE)	Rozdiel (SE)	p
<b>Celá populácia</b>				
CIPA + MIG (n = 85)	70,7 % (19,6)	-0,9 (0,7) %	+3,0 (1,2)	p = 0,023
ALGLU + PLA (n = 37)	69,7 % (21,5)	-4,0 (0,8) %		
<b>V minulosti liečení ERT</b>				
CIPA + MIG (n = 65)	69,7 % (19,1)	+0,1 (0,7) %	+4,1 (1,2)	p = 0,006
ALGLU + PLA (n = 30)	67,5 % (21,0)	-4,0 (0,9) %		
<b>V minulosti neliečení ERT</b>				
CIPA + MIG (n = 20)	80,2 % (18,7)	-4,1 (1,5) %	-0,5 (2,7)	p = 0,57
ALGLU + PLA (n = 7)	79,1 % (22,6)	-3,6 (1,8) %		

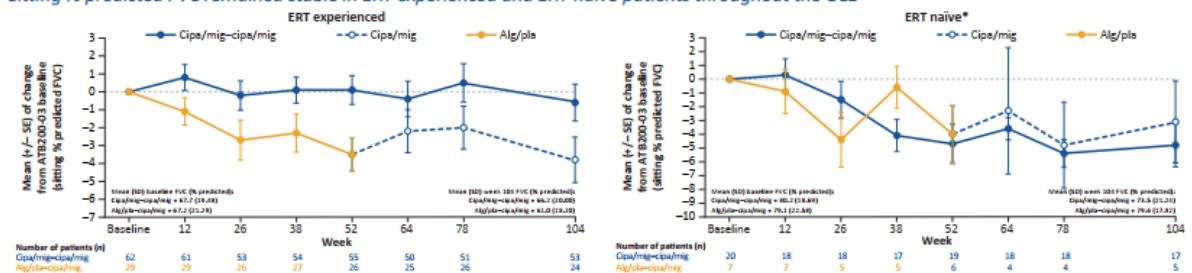
SE – smerodajná odchýlka (z angl. standard error)

Zdroj: [Upravené podľa 1]

Obrázok 6: Priemerná zmena v % predikovanej hodnoty FVC počas 104 týždňov štúdie PROPEL a PROPEL-OLE, vyjadrená voči východiskovej hodnote – pacienti v minulosti liečení ERT (vľavo) a pacienti v minulosti neliečení ERT (vpravo)

### Respiratory function (sitting % predicted FVC)

Sitting % predicted FVC remained stable in ERT-experienced and ERT-naïve patients throughout the OLE



\*Excludes one outlier. SD, standard deviation; SE, standard error.

- ERT-experienced patients treated with cipa/mig throughout remained stable, while patients who received alg/pla in PROPEL experienced a decline in sitting % predicted FVC that stabilized after switching to cipa/mig in the OLE.
- ERT-naïve patients in both treatment groups experienced some decline in PROPEL that stabilized in the OLE to week 104.

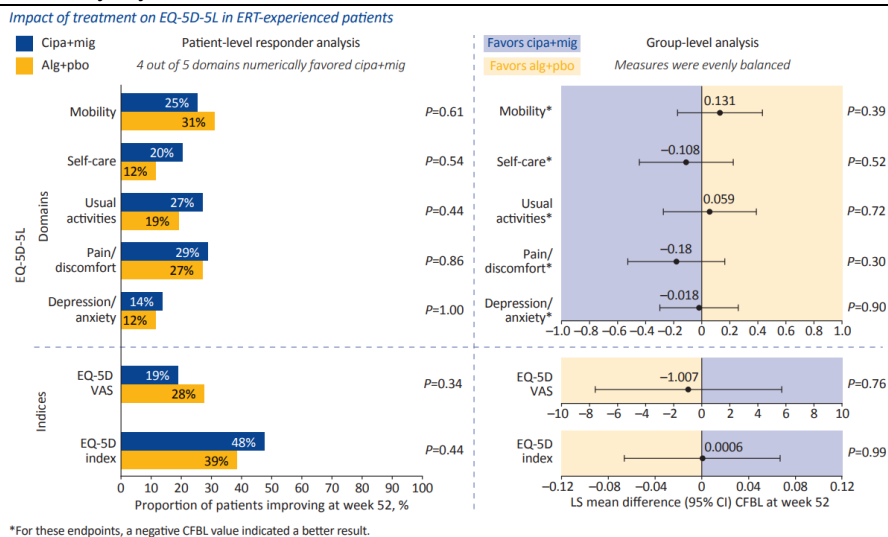
Zdroj: [1]

## 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola v štúdiu PROPEL meraná dotazníkom EQ-5D-5L. Dostupné sú však len výsledky EQ-5D-5L a EQ-5D-VAS v subpopulácii pacientov v minulosti liečených ERT. Na vizuálnej analógovej škále (z angl. visual analog

scale, VAS) EQ-5D bol numericky favorizovaný ALGLU + PLA. 4 z 5 domén EQ-5D-5L však numericky favorizovali CIPA + MIG. V 52. týždni neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely medzi ramenami (Obrázok 7). Pre ITT populáciu, ani pre subpopuláciu pacientov v minulosti neliečených ERT DR nepredložil výsledky hodnotenia kvality života merané nástrojmi EQ-5D-5L a EQ-5D-VAS [1, 18].

Obrázok 7: Výsledky kvality života meranej dotazníkom EQ-5D-5L po 52. týždňoch liečby v štúdií PROPEL – skupina pacientov po predchádzajúcej liečbe ERT



Zdroj: [18]

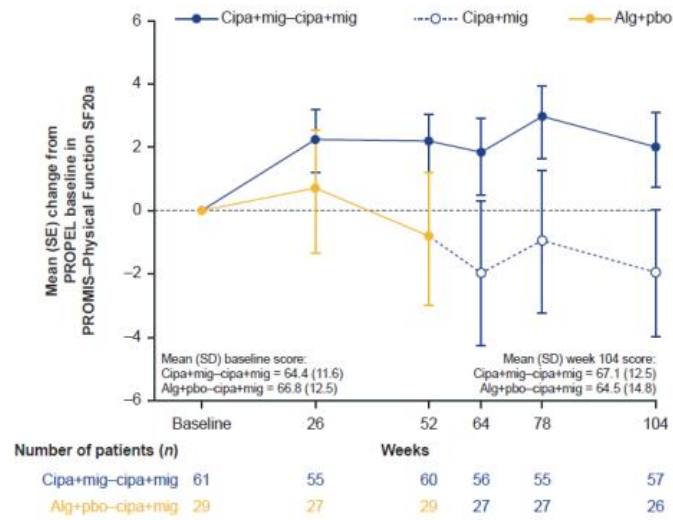
DR tiež posudzoval vplyv CIPA + MIG a ALGLU + PLA na kvalitu života prostredníctvom dotazníkov PROMIS (Informačný systém merania pacientom hlásených výsledkov, z angl. Patient Reported Outcomes Measurement Information System) Physical Function SF20a a PROMIS-Fatigue score SF8a.

- Pre **PROMIS-Physical Function SF20a** sa celkové skóre pohybuje od 20 do 80 bodov pričom zvýšenie skóre predstavuje pozitívnu zmenu.
- Pre **PROMIS-Fatigue score SF8a** sa celkové skóre pohybuje od 8 do 40 pričom zníženie skóre predstavuje pozitívnu zmenu.

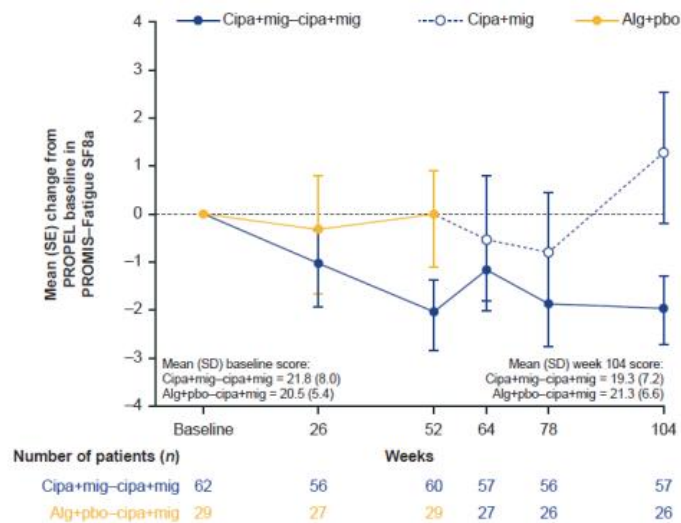
Výsledky skóre PROMIS sú reportované ako priemerná zmena od východiskových hodnôt po 104. týždeň liečby u pacientov zaradených v štúdií PROPEL-OLE, zvlášť pre pacientov v minulosti liečených ERT (Obrázok 8) a pre pacientov v minulosti neliečených ERT (Obrázok 9).

Obrázok 8: Výsledky kvality života hodnotené dotazníky PROMIS. Priemerná zmena od východiskových hodnôt po 104. týždeň liečby u pacientov zaradených v štúdiu OLE – pacienti v minulosti liečení ERT

a



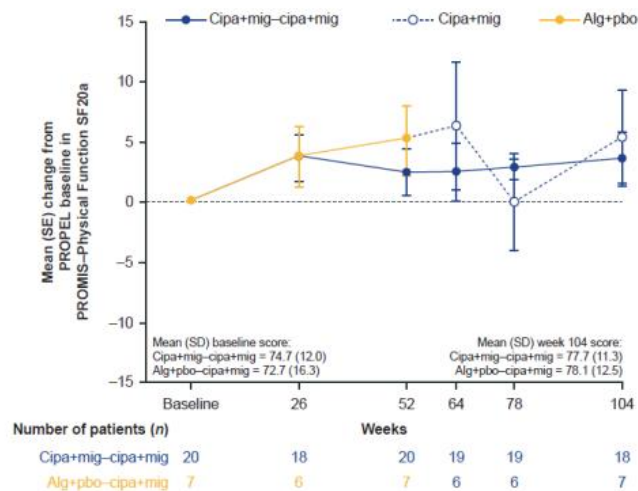
b



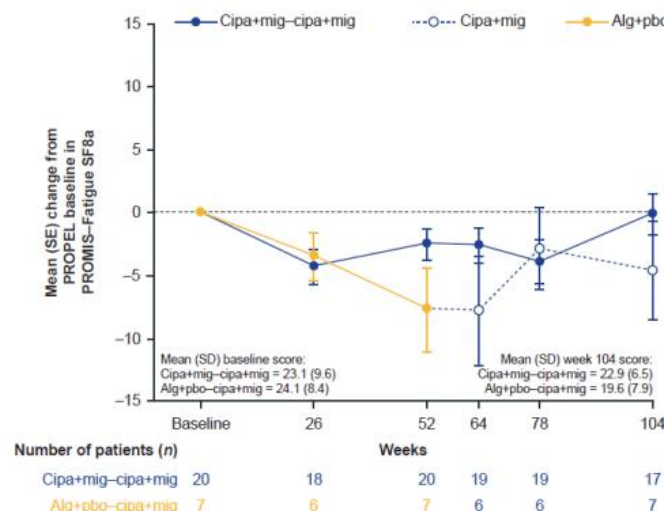
Zdroj: [19, prevzaté z 1]

Obrázok 9: Výsledky kvality života meranej dotazníkmi PROMIS. Priemerná zmena od východiskových hodnôt po 104. týždeň liečby u pacientov zaradených v štúdiu OLE – pacienti v minulosti neliečení ERT

a



b



Zdroj: [19, prevzaté z 1]

### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Klinická bezpečnosť bola sledovaná v štúdiách PROPEL a PROPEL-OLE, ktoré sú bližšie popísané v časti 4.1. Bezpečnosť liečby CIPA + MIG v porovnaní s ALGLU + PLA sa hodnotila v populácii pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku. V štúdiu PROPEL bola vyhodnotená bezpečnosť po 52 týždňoch liečby a v štúdiu PROPEL-OLE po 104 týždňoch liečby.

Hodnotené boli ukazovatele:

- Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs)
- TEAEs vedúce k prerušeniu liečby
- TEAEs vedúce k smrti
- Závažné nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Serious Treatment Emergent Adverse Events, STEAEs)

## 4.4. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Prehľad výsledkov komparatívnej bezpečnosti zo štúdie PROPEL zobrazuje Obrázok 10. Výsledky bezpečnosti z predĺženého podávania CIPA + MIG v štúdiu PROPEL, ako aj jej predĺženia PROPEL-OLE, znázorňuje Obrázok 11.

Obrázok 10: Bezpečnostný profil CIPA + MIG a ALGLU + PLA v štúdiu PROPEL po 52-týždňovom sledovaní

	Cipaglicosidase alfa plus miglustat group (n=85)	Alglucosidase alfa plus placebo group (n=38)
Treatment-emergent adverse events	81 (95%)	37 (97%)
Treatment-emergent adverse events potentially related to treatment	26 (31%)	14 (37%)
Serious treatment-emergent adverse events	8 (9%)	1 (3%)
Serious treatment-emergent adverse events potentially related to treatment	1 (1%)	0
Treatment-emergent adverse events leading to study withdrawal	3 (4%)	1 (3%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	0	0
Infusion-associated reactions	21 (25%)	10 (26%)
Treatment-emergent adverse events by preferred term		
Fall	25 (29%)	15 (39%)
Headache	20 (24%)	9 (24%)
Nasopharyngitis	19 (22%)	3 (8%)
Myalgia	14 (16%)	5 (13%)
Arthralgia	13 (15%)	5 (13%)
Urinary tract infection	12 (14%)	2 (5%)
Diarrhoea	11 (13%)	4 (11%)
Pain in extremity	11 (13%)	2 (5%)
Nausea	10 (12%)	8 (21%)
Musculoskeletal pain	10 (12%)	2 (5%)
Oropharyngeal pain	10 (12%)	2 (5%)
Back pain	9 (11%)	7 (18%)
Fatigue	8 (9%)	5 (13%)

Data are n (%); n indicates number of people. Treatment-emergent adverse events by preferred term include any events that occurred in at least 10% of participants in either group; preferred terms were coded with MedDRA version 23.0.

**Table 3: Adverse events**

Zdroj: [14, prevzaté z 1]

Obrazok 11: Bezpečnostný profil CIPA + MIG po 104-týždňovom sledovaní v štúdiu PROPEL a jej predĺžení PROPEL-OLE

Patients, n (%)	Cipa + mig group (N=85) <sup>a</sup>	Switch group (N=37) <sup>b</sup>	Total patients treated with cipa + mig (N=122)
TEAE	84 (98.8)	36 (97.3)	120 (98.4)
TEAE leading to study drug discontinuation	3 (3.5)	2 (5.4)	5 (4.1)
Treatment-related TEAE	37 (43.5)	15 (40.5)	52 (42.6)
Treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	3 (3.5) <sup>c</sup>	2 (5.4) <sup>d</sup>	5 (4.1)
TESAE	14 (16.5)	6 (16.2)	20 (16.4)
TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)
Treatment-related TESAE	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)
Treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)
TESAE leading to death	0	0	0
IAR	27 (31.8)	10 (27.0)	37 (30.3)
Treatment-related TEAE by preferred term occurring in $\geq 2$ patients, n (%)			
Headache	11 (12.9)	4 (10.8)	15 (12.3)
Diarrhea	7 (8.2)	2 (5.4)	9 (7.4)
Pyrexia	6 (7.1)	1 (2.7)	7 (5.7)
Fatigue	5 (5.9)	2 (5.4)	7 (5.7)
Nausea	5 (5.9)	2 (5.4)	7 (5.7)
Dizziness	4 (4.7)	0 (0.0)	4 (3.3)
Pruritus	3 (3.5)	1 (2.7)	4 (3.3)
Urticaria	2 (2.4)	3 (8.1)	5 (4.1)
Somnolence	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)
Abdominal pain upper	2 (2.4)	1 (2.7)	3 (2.5)
Abdominal distension	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (2.5)
Abdominal pain	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.6)

A TEAE was defined as any adverse event that started on or after the first dose of study drug. Any AE that occurred after 30 days from last dose of study drug in PROPEL and before the first dose of study drug in the OLE was not counted as treatment emergent. A treatment-related TEAE was defined as TEAE with a definite, probable, or possible relationship to study drug as judged by the investigator

AE adverse event; cipa + mig cipaglicosidase alfa + miglustat; IAR infusion-associated reaction; TEAE treatment-emergent adverse event; TESAE treatment-emergent serious adverse event

<sup>a</sup>Includes data from patients treated with cipa + mig in PROPEL who may or may not have continued cipa + mig in the OLE, including data from both PROPEL and the OLE

<sup>b</sup>Includes data from the OLE only

<sup>c</sup>Two patients discontinued treatment during PROPEL due to anaphylactoid reaction and chills, respectively, and one patient discontinued treatment during the OLE due to urticaria

<sup>d</sup>Two patients discontinued from the OLE due to urticaria and hypotension, and anaphylaxis, respectively

\*switch group predstavuje pacientov, ktorí v štúdiu PROPEL užívali ALGLU + PLA a následne v štúdiu PROPEL-OLE prešli na liečbu CIPA + MIG

Zdroj: [17, prevzaté z 1]

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### Interná validita [1, 14, 15, 20, 21]

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III PROPEL a jej predĺženie PROPEL-OLE považujeme vo všeobecnosti za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu CIPA + MIG voči ALGLU, zároveň ich však spájame s viacerými limitáciami. Internú validitu klinických štúdií PROPEL a PROPEL-OLE diskutujeme v bodoch nižšie:

- Dizajn štúdie PROPEL bol vhodne zvolený. Primárne a kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti (6MWT, FVC) sú klinicky relevantné a boli adekvátne merané. Štúdiu zároveň dokončilo vysoké % zaradených pacientov.
- Nakoľko bola štúdia PROPEL dizajnovaná na preukázanie superiority CIPA + MIG voči ALGLU + PLA, za limitáciu považujeme fakt, že primárny ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť. Je plauzibilné, že CIPA + MIG a ALGLU + PLA môžu byť v ITT populácii podobne účinné, ich podobnosť resp. non-inferiorita CIPA + MIG voči ALGLU + PLA však nebola preukázaná robustnými štatistickými metódami. Výsledky sekundárnych ukazovateľov, ako aj výsledky analýzy podskupín musia byť pri nedosiahnutí štatistickej významnosti primárneho ukazovateľa interpretované s opatrnosťou a nemožno ich považovať za

dostatočný dôkaz účinnosti. Štúdia PROPEL zároveň nemala dostatočnú štatistickú silu na analýzy podskupín, a to aj napriek tomu, že boli riadne preddefinované. Výsledky účinnosti pre obe podskupiny pacientov (pacienti v minulosti neliečení ERT/pacienti v minulosti liečení ERT) sú preto neisté. Okrem toho, počet pacientov v minulosti neliečených ERT bol veľmi nízky, čo ďalej limituje interpretáciu výsledkov v tejto podskupine pacientov.

- DR predložil výsledky kvality života na základe EQ-5D-5L a EQ-5D-VAS len pre pacientov v minulosti liečených ERT. Pre ITT populáciu, ani pre subpopuláciu pacientov v minulosti neliečených ERT DR nepredložil výsledky hodnotenia kvality života merané nástrojmi EQ-5D-5L a EQ-5D-VAS. Výsledky skóre dotazníkov PROMIS nie sú k dispozícii pre ITT populáciu, len zvlášť pre pacientov v minulosti liečených ERT a pre pacientov v minulosti neliečených ERT.
- Zdrojom neistoty je aj krátke trvanie komparatívnej fázy štúdie a nezaslepený dizajn v otvorenej fáze štúdie. S prihliadnutím na celoživotnú liečbu pacientov za zdroj neistoty považujeme aj absenciu dát s dlhším sledovaním zohľadňujúc celkové trvanie štúdie (komparatívna a otvorená fáza dokopy, 104 týždňov) pri hodnotení klinickej účinnosti, bezpečnosti a kvality života.
- NICE – EAG (anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva – Externá hodnotiacia skupina, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence – External Assessment Group) hodnotila riziko skreslenia pomocou siedmich kontrolných aspektov [21, str. 402]. EAG konštatovala dobrú kvalitu dizajnu štúdie PROPEL, pričom neboli identifikované žiadne významné riziká skreslenia.

### Externá validita [1, 14, 15]

Limitácie v externej validite klinickej štúdie PROPEL a jej predĺženia PROPEL-OLE popisujeme v bodoch nižšie:

- Najvýznamnejšou limitáciou externej validity štúdií PROPEL a PROPEL-OLE je veľmi nízky počet analyzovaných pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení ERT (20 pacientov v ramene CIPA + MIG a 7 pacientov v ramene ALGLU + PLA). Navyše, detailnejšie charakteristiky populácie pacientov v minulosti neliečených ERT nie sú známe. DR pritom požaduje úhradu aj pre túto populáciu pacientov.
- Do štúdie PROPEL mohli byť zaradení len tí pacienti, ktorí mali pri skríningu FVC  $\geq 30\%$  predikovanej hodnoty pre zdravých dospelých. Pacienti museli pre vstup do štúdie splniť aj podmienku absolvovania dvoch platných 6MWT. Na to, aby boli 6MWT posúdené ako platné, museli spĺňať všetky nasledovné kritériá: (i) v oboch 6MWT bola prejdená vzdialenosť  $\geq 75$  m, (ii) prejdená vzdialenosť v oboch 6MWT bola  $\leq 90\%$  predikovanej hodnoty pre zdravých dospelých a (iii) nižšia nameraná vzdialenosť sa líšila od vyššej maximálne o 20 %. Podľa exklúzných kritérií nemohli byť do štúdie PROPEL zaradení pacienti, ktorí vyžadujú invazívnu alebo neinvazívnu ventilačnú podporu po dobu viac ako 6 hodín denne počas bdelého stavu. Na základe uvedených kritérií tak do štúdie PROPEL nemohli byť zaradení pacienti s veľmi ťažkými formami LOPD. Podobne sa vyjadrili aj klinickí odborníci sa pre hodnotenie NICE, ktorí uviedli, že do klinickej štúdie PROPEL neboli zaradení pacienti s veľmi ľahkou, alebo veľmi ťažkou formou LOPD. Klinický prínos v tejto skupine pacientov tak nie je známy.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

### 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

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

DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis; CMA), v ktorej porovnáva náklady na intervenciu CIPA + MIG voči nákladom na komparátor ALGLU. DR CMA predložil vo forme zjednodušenej verzie farmakoekonomického modelu (FEM), obsahujúceho iba sumárne tabuľky porovnávajúce náklady intervencie s nákladmi na komparátor.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** CMA ako typ farmakoekonomickej analýzy pre zhodnotenie nákladovej efektívnosti CIPA + MIG voči ALGLU. Neistota vyplýva najmä z toho, že primárny ukazovateľ v štúdiu PROPEL nedosiahol štatistickú významnosť a non-inferiorita CIPA + MIG voči ALGLU + PLA nebola preukázaná robustnými štatistickými metódami.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** nezahrnutie údajov o účinnosti a dĺžke liečby, a to v súlade s predloženým typom analýzy, t. j. CMA.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** priemernú hmotnosť pacienta (75 kg), ktorá bola z hľadiska populácie jediným vstupným údajom v analýze CMA. Tento údaj vznikol zaokrúhlením priemernej hmotnosti pacientov zo štúdie PROPEL a jej predĺženia PROPEL-OLE. V rámci NIHO hodnotení je pri podobných prípadoch preferovanou možnosťou modelovanie distribúcie hmotností v zastúpeniach zodpovedajúcich log-normálnemu rozdeleniu. V aktuálnom hodnotení sme k takémuto modelovaniu nepristúpili, nakoľko by jeho aplikovanie nemalo vplyv na výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

**Akceptujeme s neistotou** predložené nastavenie DR pri porovnaní CIPA + MIG voči ALGLU. V súlade s typom analýzy DR nepredpokladá rozdiely v účinnosti medzi CIPA + MIG a ALGLU. Neistota vyplýva z toho, že v štúdiu PROPEL primárny ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť. Výsledky sekundárnych ukazovateľov a výsledky analýzy podskupín preto musia byť interpretované s opatrnosťou a nemožno ich považovať za dostatočný dôkaz účinnosti. Problematiku validity porovnania CIPA + MIG voči ALGLU + PLA detailnejšie rozoberáme v časti 4.5.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie údajov o kvalite života, a to v súlade s predloženým typom analýzy, t. j. CMA. Neistota vyplýva z absencie výsledkov hodnotenia kvality života v ITT populácii. Nakoľko spomínané výsledky úplne absentujú, nie je možné stanoviť veľkosť ani smer neistoty. Túto problematiku detailnejšie rozoberáme v časti 4.5.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** nezahrnutie údajov o bezpečnosti, a to v súlade s predloženým typom analýzy, t. j. CMA.

### 5.1.7 Náklady

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

**Akceptujeme** absenciu modelovania TOT, a to v súlade s predloženým typom analýzy, t. j. CMA.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** absenciu modelovania následnej liečby, a to v súlade s predloženým typom analýzy, t. j. CMA.

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

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky intravenózne podávaných liekov (CIPA, ALGLU) sa vyhadzujú. Pri MIG DR uvažuje o spotrebe celého balenia (4x65 mg).

#### Ostatné náklady

**Akceptujeme** predložené nastavenia DR. Nezistili sme v nich nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 6 znázorňuje ročné náklady za CIPA + MIG v porovnaní s liečivom ALGLU, tak ako ich modeluje DR.

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR

	CIPA + MIG	ALGLU	Rozdiel
Ročné náklady	■ €	341 522 €	■ €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

DR navrhuje úhradu za liečivo CIPA na úrovni ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a úhradu za liečivo MIG na úrovni ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

NIHO akceptoval všetky nastavenia DR – výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO sa preto zhoduje s výsledkom základného scenára predloženého DR. Ako vyplýva z tabuľky vyššie (Tabuľka 6), kombinácia CIPA + MIG dosahuje

pri DR navrhovanej úhrade o ■■■ € nižšie ročné náklady v porovnaní s komparátorom ALGLU, a preto predstavuje pri danej úhrade nákladovo efektívnu možnosť.

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

Tabuľka 7: 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
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy</b>
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Zdroje neistoty spojené s výsledkom nákladovej efektívnosti diskutujeme v bodoch nižšie:

- **Predpoklad rovnakej účinnosti, bezpečnosti a kvality života CIPA + MIG a ALGLU v modelovaní.**
  - DR modeluje rovnakú účinnosť CIPA + MIG a ALGLU na základe výsledkov štúdie PROPEL, ktorá bola dizajnovaná na preukázanie superiority CIPA + MIG voči ALGLU + PLA. Primárny ukazovateľ v štúdiu PROPEL však nedosiahol štatistickú významnosť a non-inferiorita CIPA + MIG voči ALGLU + PLA nebola preukázaná robustnými štatistickými metódami. Modelovanie rovnakej účinnosti CIPA + MIG a ALGLU je preto spojené s neistotou.
  - Za zdroj neistoty považujeme aj predpoklad rovnakej účinnosti CIPA + MIG u všetkých pacientov, nezávisle od toho či boli alebo neboli v minulosti liečení ERT. Podskupinové analýzy zo štúdie PROPEL však naznačujú odlišnú účinnosť CIPA + MIG v podskupine pacientov v minulosti neliečených ERT a v podskupine pacientov v minulosti liečených ERT. Štúdia PROPEL zároveň nemala dostatočnú štatistickú silu na analýzy podskupín, pričom za problematický považujeme predovšetkým nízky počet pacientov v minulosti neliečených ERT. Zároveň nie sú známe detailnejšie charakteristiky populácie pacientov v minulosti neliečených ERT. Prínos v tejto skupine pacientov je preto vysoko neistý.
  - DR v súlade s typom analýzy, t. j. CMA, nemodeluje kvalitu života pacientov, čím implicitne predpokladá rovnakú kvalitu života u pacientov, ktorým je podávaný CIPA + MIG a u pacientov, ktorým je podávaný ALGLU. DR však pre ITT populáciu nepredložil výsledky hodnotenia kvality života merané nástrojmi EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS, ani dotazníkmi PROMIS. Modelovanie rovnakej kvality života u pacientov užívajúcich CIPA + MIG a ALGLU preto spájame s neistotou.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR pri modelovaní dopadu na rozpočet uplatňuje viacero aspektov, ktoré nepovažujeme za klinicky hodnoverné. Z tohto dôvodu sme analýzu dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** odhad cieľovej populácie podľa DR. Nastavenie sme upravili tak, aby viac zodpovedalo klinickej realite. Pri výpočtoch sme vychádzali z informácií získaných z účtu poistenca zverejnených na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z roku 2023 [22] a informácií o incidencii predmetného ochorenia na Slovensku z publikácie Špalek (2017) [23]. Za pacientov vhodných na liečbu kombináciou CIPA + MIG považujeme, v súlade s DR, všetkých pacientov vhodných na ERT – t. j. pacientov, ktorí by v scenári bez CIPA + MIG boli liečení liečivom ALGLU. Pri výpočte cieľovej populácie sme postupovali nasledovne:
  - Pri výpočte pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) sme ich počet stanovili na 10. Tento odhad bol odvodený z počtu pacientov liečených komparátorom ALGLU podľa údajov NCZI za rok 2023 (17 pacientov), ktorý bol následne upravený o predpokladaný podiel dospelých pacientov s PD vo výške 58 %. Uvedený podiel dospelých pacientov s PD vychádza z odhadov prežívania pri PD, ktoré poskytol DR EMA v rámci posudzovania lieku Pombiliti ako lieku na ojedinelé ochorenie [24]. Pri výpočte PSVL aplikujeme predpoklad, že všetci dospelí pacienti s LOPD na Slovensku budú spĺňať IO už v čase zaradenia lieku Pombiliti do ZKL.
  - Pri výpočte pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) sme uvažovali o približne 1 pacientovi ročne. Tento odhad bol stanovený na základe priemerného ročného počtu novodiagnostikovaných pacientov v období rokov 2009 – 2017 [23], pričom bol zohľadnený predpokladaný podiel dospelých pacientov s PD vo výške 58 %. S podobným počtom novodiagnostikovaných dospelých pacientov s LOPD uvažuje aj DR. Pri výpočte PBVL z dôvodu absencie ToT dát neuvažujeme s novodiagnostikovanými pacientmi, ktorí ako prvú voľbu nedostanú CIPA + MIG, ale ALGLU a po niekoľkoročnej liečbe u nich dôjde k zmene liečby na CIPA + MIG. Nemodelovanie tejto skupiny pacientov so sebou prináša neistotu, ktorú však vzhľadom na predpokladaný nízky počet týchto pacientov považujeme za malú.
- **Neakceptujeme** predpoklady DR o penetrácii trhu:
  - Pri PSVL uvažujeme s tým, že maximálna penetrácia bude dosiahnutá v 3. kalendárnom roku. Penetráciu v 3. kalendárnom roku nastavujeme na 82 %, v súlade s maximálnou penetráciou vychádzajúcou z prieskumu DR. Penetráciu v 1. kalendárnom roku nastavujeme v súlade s prieskumom DR na 25 %. Penetráciu trhu v 2. kalendárnom roku sme vypočítali ako priemer penetrácií v 1. a 3. kalendárnom roku. Podľa Metodickéj príručky zverejnenej na stránke MZ SR je preferovanou možnosťou, ak je maximálna penetrácia v PSVL populácii dosiahnutá už v 2. roku [25]. Dôvodom, prečo sa NIHO v tomto prípade odklonil od Metodickéj príručky je charakter priebehu ochorenia u pacientov počas liečby komparátorom. Podľa verejne dostupných zdrojov, ako aj informácií uvedených vo FER, pacienti s LOPD dosahujú najväčší benefit z liečby ERT počas prvých 2 – 3 rokov liečby. Po tomto období nasleduje fáza plató a pozvoľné zhoršovanie ochorenia [26]. Podľa odporúčaní Európskeho konzorcia pre Pompeho chorobu (EPOC, z angl. The European Pompe Consortium) je zmena liečby u pacientov s Pompeho chorobou indikovaná v prípade, že neexistuje dôkaz o stabilizácii alebo zlepšení funkcie kostrového svalstva a/alebo dýchacej funkcie počas minimálne 12-mesačného obdobia liečby [27]. Predpokladáme, že za podobných okolností budú zmenu liečby preferovať aj slovenskí lekári. Prírodný priebeh ochorenia (charakteristický pozvoľným zhoršovaním motorických a dýchacích funkcií aj napriek liečbe) je tiež dôvodom, prečo akceptujeme relatívne vysokú mieru penetrácie kombináciou CIPA + MIG v populácii PSVL v 3. roku – predpokladáme totiž, že v priebehu 3 rokov od zaradenia

CIPA a MIG do ZKL môže dochádzať k postupnému zhoršovaniu zdravotného stavu pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení komparátorom.

- Pri PBVL nastavujeme penetráciu trhu v prvých 3 kalendárnych rokoch nasledovne: 40 %, 45 %, 50 %. Maximálna penetrácia trhu bude dosiahnutá v 3. kalendárnom roku. Maximálna penetrácia vychádza z predpokladu, že pri dostupnosti dvoch typov liečby (CIPA + MIG a ALGLU) s porovnateľnou účinnosťou budú klinickí odborníci predpisovať oba typy liečby približne rovnako.
- DR pri výpočte počtu pacientov, ktorí začínajú liečbu v prvom kalendárnom roku po zaradení CIPA a MIG do ZKL, aplikoval dodatočný koeficient 50 %, čím znížil počet liečených pacientov na polovicu. Toto zníženie DR odôvodňuje predpokladaným dátumom zaradenia liekov do ZKL v 07/2026. Zároveň však DR pri odôvodnení vstupných parametrov uvádza, že v prvom kalendárnom roku uvažuje nižšiu penetráciu trhu (25 %), a to predovšetkým z dôvodu neistoty spojenej s dátumom vstupu CIPA a MIG do kategorizácie. Máme za to, že predpokladaný dátum zaradenia liekov do ZKL, ako aj neistota s ním spojená, sú už adekvátne zohľadnené prostredníctvom zníženej penetrácie aplikovanej v prvom kalendárnom roku. Dodatočné zníženie počtu pacientov prostredníctvom koeficientu 50 % tak predstavuje duplicitné zohľadnenie tej istej skutočnosti, čo vedie k neodôvodnenému podhodnoteniu počtu pacientov v prvom kalendárnom roku liečby. Z uvedeného dôvodu koeficient znižujúci podiel liečených pacientov o polovicu nepovažujeme za metodicky opodstatnený a v ďalších výpočtoch ho neuplatňujeme.
- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie ToT. V rámci modelu BIA je preferovaným prístupom modelovanie zotrvania na liečbe pri intervencii aj komparátore. Nakoľko však DR uvažuje s podobnou účinnosťou intervencie aj komparátora, používa CMA a liečba je v oboch prípadoch celoživotná, nastavenie DR akceptujeme. Keďže však k zotrvaniu na liečbe neexistujú žiadne dáta z klinických štúdií, nastavenie spájame s neistotou.
- **Akceptujeme** ostatné predložené nastavenia DR. Nezistili sme v nich nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026 *	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku	3	8	11	11	12
Predpokladaná spotreba balení (Pombiliti)	1 086	3 286	4 267	4 418	4 570
Predpokladaná spotreba balení (Opfolda)	72	219	284	295	305
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade **,***</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	947 495 €	2 867 907 €	3 723 954 €	3 856 009 €	3 988 064 €
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade **, ***</b>	■	■	■	■	■

\*Predpokladaný dátum vstupu 01.07.2026.

\*\* Požadovaná úhrada zodpovedá ■ za balenie lieku Pombiliti a ■ za balenie lieku Opfolda.

\*\*\* V základnom scenári DR lieky Pombiliti a Opfolda splňajú podmienky nákladovej efektívnosti. Požadovaná úhrada preto zodpovedá nákladovo efektívnej úhrade.

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

Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet liečených pacientov v danom roku	7	10	11
Predpokladaná spotreba balení (Pombiliti)	2 729	3 777	4 343
Predpokladaná spotreba balení (Opfolda)	182	252	290
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade *, **</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	2 381 449 €	3 295 930 €	3 789 981 €
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade *, **</b>	■	■	■

\* Požadovaná úhrada zodpovedá ■ za balenie lieku Pombiliti a ■ za balenie lieku Opfolda.

\*\* V základnom scenári DR lieky Pombiliti a Opfolda spĺňajú podmienky nákladovej efektívnosti. Požadovaná úhrada preto zodpovedá nákladovo-efektívnej úhrade.

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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania 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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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)

Prínos a bezpečnosť CIPA + MIG v porovnaní s ALGLU považujeme pre účely aktuálneho hodnotenia za podobné. V štúdií PROPEL CIPA + MIG nepreukázal v ITT populácii štatisticky významný prínos voči ALGLU + PLA v primárnom ukazovateli účinnosti 6MWT ( $p = 0,071$ ). V sekundárnom kľúčovom ukazovateli dosahoval CIPA + MIG v porovnaní s ALGLU + PLA v ITT populácii hodnotu  $p = 0,023$  v prospech CIPA + MIG. Výskyt STEAEs potenciálne spojených s liečbou, TEAEs potenciálne spojených s liečbou a TEAEs spojených s ukončením liečby bol podobný v oboch ramenách. V žiadnom z ramien sa nevyskytlo úmrtie z dôvodu TEAEs.

Na základe popísaných výsledkov považujeme účinnosť a bezpečnosť CIPA + MIG a ALGLU za podobnú, spájame ju však s neistotou. Neistota plynie najmä z toho, že primárny ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť a že non-inferiorita CIPA + MIG voči ALGLU + PLA nebola preukázaná robustnými štatistickými metódami. Za neisté navyše považujeme aj podskupinové analýzy, pričom problémom je najmä otázný prínos v podskupine pacientov v minulosti neliečených ERT.

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

Hodnotené liečivá môžu prispieť k rozšíreniu spektra voľby novej liečby v predmetnej indikácii.

### **7.1.3 Rovnosť (F0012)**

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.).

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)**

Na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s PD alebo inými dedičnými metabolickými alebo neuromuskulárnymi ochoreniami. CIPA sa podáva intravenózne 1 hodinu po užití kapsúl MIG. Voči komparátoru ALGLU môže liečba CIPA + MIG mierne zvýšiť organizačnú záťaž na zdravotnícky personál, nakoľko vyžaduje koordinované podávanie dvoch liečiv (CIPA a MIG).

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

DR nenavrhuje žiadne preskripčné obmedzenie pre lieky Pombiliti a Opfolda. Liečba sa však môže indikovať podľa navrhovaného IO len v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave.

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

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

Keďže majú pacienti v súčasnosti dostupnú liečbu s podobným účinkom, predpokladáme podobné očakávania pacientov aj od liečby CIPA + MIG.

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

Liečba CIPA + MIG sa môže podľa navrhovaného IO indikovať len v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Podobne, aj liečba komparátorom ALGLU môže byť indikovaná výhradne v Centre dedičných metabolických porúch Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Pre niektorých pacientov môže byť dochádzanie do tohto centra náročné.

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

V porovnaní s ALGLU neregistrujeme výrazné rozdiely vo vplyve na každodenný život. Komparatívnu kvalitu života považujeme za otáznu, nakoľko DR nepredložil pre celú cieľovú populáciu podľa navrhovaného IO výsledky hodnotenia kvality života merané nástrojmi EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS, ani dotazníkmi PROMIS.

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

Pacientom je potrebné zrozumiteľne vysvetliť princíp pôsobenia novej terapie, predpokladané prínosy, potenciálne vedľajšie účinky a dôležitosť pravidelného podávania lieku a sledovania stavu pacienta.

### **7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)**

Bezpečnosť a účinnosť CPA + MIG u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. CPA + MIG sa nesmie podávať tehotným a dojčiacim ženám, pretože nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní týchto liečiv počas tehotenstva alebo dojčenia.

## **7.4. Právne aspekty**

Liečivo miglustat je na Slovensku kategorizované v indikácii na liečbu pacientov s Gaucherovou chorobou typu I. v podobe liekov Zavesca a Miglustat G.L. Pharma. Liek Zavesca je originálny liek, zatiaľ čo Miglustat G.L. Pharma je generikum. Lieky Zavesca aj Miglustat G.L. Pharma obsahujú odlišné množstvo účinnej látky v jednej tablete (oba 100 mg) oproti lieku Opfolda (65 mg) hodnotenému v indikácii liečby PD. DR vo svojej žiadosti uvádza, že liek Opfolda považuje za generikum. Podľa § 49 ods. 2 zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov je generikum humánnym liekom, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiv a rovnakú liekovú formu ako referenčný humánnym liekom a ktorého biologická rovnocennosť s referenčným humánnym liekom bola dokázaná primeranými skúškami biologickej dostupnosti. Nakoľko liek Opfolda tieto podmienky v porovnaní s dostupnými liekmi Zavesca a Miglustat G.L. Pharma nespĺňa, nepovažujeme ho za generikum lieku Zavesca.

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Pombiliti (Cipaglukozidáza alfa) a Opfolda (Miglustat) a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 37852, 37853. Dostupné 13.11.2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37852>; Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] NICE – Cipaglusosidase alfa with miglustat for treating late-onset Pompe disease; Guidance; TA912 Dostupné online 13.11.2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta912>
- [3] Pompeho choroba; Slovenská asociácia zriedkavých chorôb. Dostupné online 13.11.2025 z: <https://sazch.sk/pompeho-choroba/>
- [4] Güngör D, de Vries JM, Hop WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:34.
- [5] Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A, et al. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. *Eur J Neurol.* 2024;31(9):e16383. doi:10.1111/ene.16383
- [6] Parenti, Giancarlo et al. “The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II).” *Orphanet journal of rare diseases* vol. 19,1 408. 1 Nov. 2024, doi:10.1186/s13023-024-03373-w
- [7] EMA; Pombiliti – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné dňa 11.12.2025 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information_sk.pdf)
- [8] EMA; Opfolda – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné dňa 11.12.2025 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/opfolda-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/opfolda-epar-product-information_sk.pdf)
- [9] European Medicines Agency. Pombiliti (cipaglusosidase alfa) for the treatment of adults with late-onset Pompe disease. EMA. Published March 20, 2023. Accessed November 18, 2025. Dostupné online 18.11.2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pombiliti>
- [10] European Medicines Agency. Opfolda (miglustat) for the treatment of adults with late-onset Pompe disease. EMA. Published June 26, 2023. Accessed November 18, 2025. Dostupné 18.11.2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opfolda>
- [11] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné online 09.01.2026 z: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [12] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné online 09.01.2026 z: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [13] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Dostupné online 09.01.2026 z: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov>
- [14] ClinicalTrials; štúdia PROPEL. Dostupné 12.01.2025 online z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03729362?term=NCT03729362&rank=1>
- [15] ClinicalTrials; štúdia PROPEL-OLE. Dostupné 12.01.2025 online z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04138277?term=NCT04138277&rank=1>
- [16] Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, et al. Safety and efficacy of cipaglusosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* december 2021;20(12):1027–37.
- [17] Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglusosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). *J Neurol.* 2024;271(5):2810–23.
- [18] Claeys KG, Byrne BJ, Diaz-Manera J, Dimachkie MM, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Switching treatment to cipaglusosidase alfa plus miglustat positively affects motor function and quality of life in patients with late-onset Pompe disease. Poster P371, MDA Clinical & Scientific Conference; 2024. Dostupné online 10.12.2025 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11561219/>
- [19] Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglusosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07) Supplementary file1. *J Neurol.* máj 2024;271(5):2810–23. Dodané DR prostredníctvom neverejnej zóny kategorizačného portálu.

- [20] Plán štatistických analýz klinickej štúdie PROPEL. Dostupné 12.01.2026 online z: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/62/NCT03729362/SAP\\_001.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/62/NCT03729362/SAP_001.pdf)
- [21] NICE – Cipaglusosidase alfa with miglustat for treating late-onset Pompe disease; Committee paper; TA912 Dostupné online 10.12.2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta912/history>
- [22] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2023), 11.12. 2025 dostupné 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)
- [23] Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. Neurologia (Bratisl). 2017;3:17. Dostupné 10.12.2025 online z: <https://www.nmo.sk/files/publikacia-10-rokov-projektu-vyhladavania-pacientov-s-Pompeho-chorobou-v-SR.pdf>
- [24] EMA, Pombiliti: Hodnotiaca správa o zachovaní štatútu lieku na zriedkavé ochorenie. Dostupné 22.12.2025 online z: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/pombiliti\\_-\\_orphan\\_maintenance\\_assessment\\_report\\_en.pdf?utm](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/pombiliti_-_orphan_maintenance_assessment_report_en.pdf?utm)
- [25] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 05.01.2026 online z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [26] Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27372449. Dostupné 05.01.2025 online z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155607/>
- [27] Odporúčania EPOC (2024): Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A, Brusse E, Diaz-Manera J, Hahn A, Hundsberger T, Kornblum C, Kruijshaar M, Laforet P, Mengel E, Mongini T, Orlikowski D, Parenti G, Pijnappel WWMP, Roberts M, Scherer T, Toscano A, Vissing J, van den Hout JMP, van Doorn PA, Wenninger S, van der Ploeg AT. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. Eur J Neurol. 2024 Sep;31(9):e16383. doi: 10.1111/ene.16383. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38873957; PMCID: PMC11295151. Dostupné 05.01.2025 online z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11295151/>

## **9. Apendix**

### **9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami**

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### **9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie**

S DR sme v procese hodnotenia liekov Pombiliti a Opfolda v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z., výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z., ani žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.