

Liečivo tegomil-fumarát (Riulvy) na liečbu pediatrických a dospelých pacientov s relapsujúco-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s neurologickým deficitom $\leq 4,0$ EDSS

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

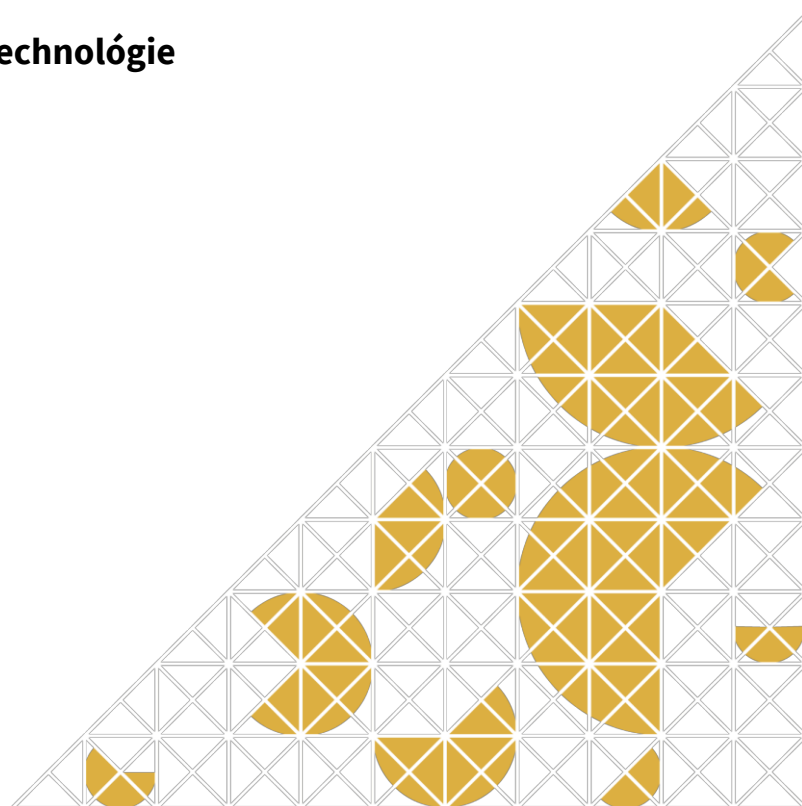
Číslo žiadosti:
38575, 38576

ATC skupina:
L04AX10

ŠÚKL kód:
1158F, 1160F

Publikované dňa:
02.04.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Riulvy v indikácii liečba pediatrických a dospelých pacientov s relapsujúco-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s neurologickým deficitom $\leq 4,0$ EDSS, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady maximálne na **■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■ € za balenie Riulvy 348 mg, čo predstavuje zľavu ■ %** oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 141 € za balenie Riulvy 174 mg a 719 € za balenie Riulvy 348 mg a zľavu ■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■ € za balenie 348 mg. Uvedené výšky úhrad považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady, ktorá by znížila túto neistotu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Roztrúsená skleróza (skleróza multiplex, z angl. sclerosis multiplex, SM) je zápalové neurodegeneratívne ochorenie, ktoré častejšie postihuje pacientov mladších vekových skupín. U žien je výskyt ochorenia takmer dvakrát až trikrát častejší ako u mužov. Vzhľadom na lokalitu postihnutia centrálnej nervovej sústavy môže ochorenie spôsobiť širokú škálu prvých príznakov. Pre relabujúcu-remitujúcu SM (RRSM) je charakteristické striedanie relapsov (vzplanutie ochorenia; novoprítomné neurologické symptómy pretrvávajúce viac ako 24 hodín) a remisíí (obdobie s minimálnymi príznakmi ochorenia). Pacienti so SM majú výrazne vyššie riziko úmrtia v porovnaní so všeobecnou populáciou, pričom sa očakáva skrátenie dĺžky života o 5 – 10 rokov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TMF** = tegomil-fumarát
Liek Riulvy nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **DMF** = dimetyl-fumarát

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **TMF preukázal bioekvivalenciu voči DMF. Nebol preukázaný prínos v účinnosti ani bezpečnosti TMF.** Bioekvivalencia bola preukázaná na základe 3 bioekvivalenčných štúdií: MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24. V uvedených 3 bioekvivalenčných štúdiách ani v randomizovanej, dvojito zaslepanej, paralelnej štúdií fázy 1 NXPTEGO/23/P1-4 nebol preukázaný prínos v účinnosti ani bezpečnosti TMF voči DMF.
- **Štúdie nesledovali mortalitu ani morbiditu ako ukazovateľ.**
- **Farmakokinetické parametre:** Výsledky vo farmakokinetických ukazovateľoch považujeme vo všetkých 3 bioekvivalenčných štúdiách za podobné, viac v podkapitole 4.2.3.
- **Bioekvivalencia**
 - **V štúdií MMF-BESD-05-TFB/22 nebola bioekvivalencia z hľadiska miery absorpcie preukázaná, z hľadiska rozsahu absorpcie bola preukázaná.** V parametri miera absorpcie meranom pomocou C_{max}^1 bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 116,99 (107,32-127,53). 90 % interval spoľahlivosti pomeru nebol v akceptačnom rozmedzí 80–125 % (horný limit ho prekročil o 2,53 %). V parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-t}^2

¹ maximálna plazmatická koncentrácia liečiva

² plocha pod krivkou v čase 0 do poslednej meranej koncentrácie

bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 108,46 (105,31-111,71) a v parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-inf}^3 bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 109,10 (105,82-112,49). V oboch parametroch bol 90 % interval spoľahlivosti v akceptačnom rozmedzí 80–125 %.

- **V štúdií MMF-BEFI-06-TFB/22 bola bioekvivalencia preukázaná.** V parametri miera absorpcie meranom pomocou C_{max} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 89,38 (80,03-99,81). V parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-t} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 101,22 (96,67-105,98). V parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-inf} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 103,02 (98,46-107,78). Vo všetkých parametroch bol 90 % interval spoľahlivosti v akceptačnom rozmedzí 80–125 %.
- **V štúdií MMF-BEFI-07-TFB/24 bola bioekvivalencia preukázaná.** V parametri miera absorpcie meranom pomocou C_{max} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 105,96 (96,55-116,29). V parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-t} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 102,55 (98,48-106,79). V parametri rozsah absorpcie meranom pomocou AUC_{0-inf} bol dosiahnutý 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF 102,34 (98,31-106,54). Vo všetkých parametroch bol 90 % interval spoľahlivosti v akceptačnom rozmedzí 80–125 %.
- **Kvalita života: V štúdií NXPTEGO/23/P1-4 nebol dokázaný prínos TMF na kvalitu života.** Štúdia posudzovala vplyv potenciálnych nežiaducich účinkov lieku na kvalitu života pacientov a narušenie bežných denných činností. Priemerný podiel pacientov, ktorí nepociťovali žiadne narušenie svojich každodenných činností, bol v oboch skupinách 93 %. Podobný trend možno pozorovať aj v prípade vplyvu nežiaducich účinkov na pracovnú produktivitu. Neboli zaznamenané rozdiely medzi skupinami.
- **Bezpečnosť: TMF nevedlo k navýšeniu/zníženiu toxicity oproti DMF. TMF viedlo k štatisticky významnému rozdielu v celkovom skóre dotazníka MOGISS (z angl. Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale), čo naznačuje vplyv TMF na gastrointerstinálne nežiaduce udalosti.** V štúdií MMF-BESD-05-TFB/22 boli nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) zaznamenané u 24 účastníkov po podaní TMF a u 24 účastníkov po podaní DMF. V štúdií MMF-BEFI-06-TFB/22 boli AE zaznamenané u 17 účastníkov po podaní TMF (68 %) a u 23 účastníkov po podaní DMF (92 %). V štúdií MMF-BEFI-07-TFB-24 boli AE zaznamenané u 21 (52,5 %) účastníkov po podaní TMF a u 18 (45,0 %) účastníkov po podaní DMF. Ani v jednej bioekvivalenčnej štúdií žiadna z týchto AE nespĺňala kritériá závažnej AE. Vo všetkých troch štúdiách bola najčastejšou AE po podaní oboch liečiv kožná hyperémia.
V štúdií NXPTEGO/23/P1-4 hlásilo menej účastníkov liečených TMF (57,7 %) gastrointerstinálne AE v porovnaní s DMF (73,6 %). Všetky hodnoty plochy pod krivkou (z angl. area under the curve, AUC) boli pre TMF nižšie ako pre DMF pri každom symptóme v hodnotení dotazníkom MOGISS (z angl. Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale), s výnimkou zápchy, kde boli výsledky porovnateľné.
- **Limitáciou štúdií MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24 a NXPTEGO/23/P1-4 je ich vykonanie u zdravých dospelých jedincov. Neistotou štúdií je nedosiahnutie bioekvivalencie v podmienkach nalačno (štúdia MMF-BESD-05-TFB/22), avšak podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) sa liečivo TMF má užívať s jedlom. Limitáciou štúdie NXPTEGO/23/P1-4 je nevykonanie žiadneho hierarchického testovania ani úpravy p-hodnoty pre viacnásobné porovnanie pre sekundárne ukazovatele.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Riulvy pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za 348 mg balenie a ■■■ € za 174 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- Pre hodnotenie nákladovej efektívnosti bola použitá analýza minimalizácie nákladov. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol TMF voči DMF inkrementálne náklady vo výške ■■■ €. V predloženom základnom scenári sme identifikovali nedostatky, ktoré sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje TMF voči DMF inkrementálne náklady vo výške +■■■ €.

Aby bol liek Riulvy nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■■■ € za balenie Riulvy 348 mg, čo

³ plocha pod krivkou v čase 0 do nekonečna

predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 140,98 € za balenie Riulvy 174 mg a 718,80 € za balenie Riulvy 348 mg a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■■■ € za balenie 348 mg.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je absencia klinických dôkazov u pacientov s RRSM a z modelovania rovnakého zotrvania na liečbe, nakoľko síce sa liečivá metabolizujú v organizme na rovnakú látku, nejde o rovnaké liečivo a zotrvanie na liečbe nebolo v štúdií porovnávané.
- Nižšie uvádzame úpravu v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Úprava vychádza zo zistených nedostatkov a je detailnejšie popísané v časti 5.1:
 - Upravené náklady na liečivo DMF podľa najlacnejšieho generického lieku.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Riulvy (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie lieku vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Riulvy vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odvodnenia počtu pacientov a penetrácie trhu.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.3. Opis intervencie (B0001)	17
3.4. Registrácia technológie (A0020)	17
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	18
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	20
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	20
4.2. Výsledky účinnosti	21
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	26
4.4. Výsledky bezpečnosti	27
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	30
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	31
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	32
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	33
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	33
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	35
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	36
7.1. Etická analýza	36
7.2. Organizačné aspekty	37
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	37
7.4. Právne aspekty	38
8. Zdroje	39
9. Apendix	41
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	41
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	41

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: McDonalдове kritériá využívané v diagnostike SM	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	20
Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	32
Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	32
Tabuľka 6: Odvodenie spregredovaných pacientov	34
Tabuľka 7: Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu	34
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	35
Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	35

Obrázky

Obrázok 1: EDSS skóre – stupeň funkčného postihnutia	16
Obrázok 2: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF nalačno (lineárna stupnica)	21
Obrázok 3: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF nalačno (semi-logaritmickej stupnica)	22
Obrázok 4: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po vysokokalorickej strave (lineárna stupnica)	22
Obrázok 5: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po vysokokalorickej strave (semi-logaritmickej stupnica)	23
Obrázok 6: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po nízkokalorickej strave (lineárna stupnica)	23
Obrázok 7: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po nízkokalorickej strave (semi-logaritmickej stupnica)	24
Obrázok 8: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdiu MMF-BESD-05-TFB/22	24
Obrázok 9: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdiu MMF-BEFI-06-TFB/22	25
Obrázok 10: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdiu MMF-BEFI-07-TFB/24	25
Obrázok 11: Podiel účastníkov štúdie, ktorí uviedli akékoľvek narušenie každodenných činností v dôsledku gastrointestinálnych symptómov	26
Obrázok 12: Podiel účastníkov štúdie, ktorí uviedli akékoľvek narušenie pracovnej produktivity v dôsledku gastrointestinálnych symptómov	26
Obrázok 13: AUC pre každý gastrointestinálny symptóm v MOGISS počas 5-týždňového obdobia štúdie NXPTEGO/23/P1-4	28
Obrázok 14: Rozdiel v AUC pro TMF oproti DMF v štúdiu NXPTEGO/23/P1-4	28

Použitie skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AUC	Plocha pod krivkou (angl. Area Under the Curve)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
C_{max}	Maximálna plazmatická koncentrácia
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CHMP-EMA	Výbor Európskej liekovej agentúry pre lieky na humánne použitie (angl. Committee for Medicinal Products for Human Use - European Medicines Agency)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CIS	Klinicky izolovaný symptóm (angl. Clinically Isolated Syndrome)
CNS	Centrálny nervový systém
DIS	Diseminácia v priestore
DIT	Diseminácia v čase
DMF	Dimetyl-fumarát
DMT	Liečba modifikujúca ochorenie (angl. Disease Modifying Treatment)
DR	Držiteľ registrácie
EAN	Európska akadémia neurológie (angl. European Academy of Neurology)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECTRIMS	Európsky výbor pre liečbu a výskum sklerózy multiplex (angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis)
EDSS	Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti (angl. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FAS	(angl. Full Analysis Set)

Gd+	Gadolínium zvýraznená lézia
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IZA	Inštitút zdravotných analýz
JK	Juxtakortikálne
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMF	Monometyl-fumarát
MOGISS	(angl. Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale)
MRI	Magnetická rezonancia (angl. Magnetic Resonance Imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEU	Neurológ
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PF	Zadná jama (lat. posterior fossa)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PO	Preskripčné obmedzenie
PPSM	Primárne progresívna skleróza multiplex
PRSM	Progresívna-relabujúca skleróza multiplex
PV	Periventrikulárne
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
R	Referenčné liečivo
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RRSM	Relabujúca-remitujúca skleróza multiplex
SM	Skleróza multiplex
SMR	Štandardizovaný úmrtnostný pomer (angl. Standardized Mortality Ratio)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SPSM	Sekundárne progresívna skleróza multiplex
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
T	Testované liečivo
T _{max}	Čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie
TMF	Tegomil-fumarát
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	28.11.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	02.04.2026
Celkové trvanie hodnotenia	126 dní

Informácie o dokumente

Autori

RNDr. Jana Zagrabanová, PhD.

Ing. Jana Juráková, PhD.

Rola autorov: JZ je prvou autorkou hodnotenia; JJ je druhou autorkou hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN
	Odborníčka B:	MUDr. Darina Slezáková, PhD.
	Odborníčka C:	doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.
	Odborníčka D:	MUDr. Slavomíra Kováčová, PhD.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zagrabanová J., Juráková J.: Liečivo tegomil-fumarát (Riulvy) na liečbu pediatrických a dospelých pacientov s relapsujúco-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s neurologickým deficitom $\leq 4,0$ EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL220; 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 internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. 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 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>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roztrúsená skleróza – sclerosis multiplex • MKCH-10⁴: G35 <p>Populácia podľa EMA⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIULVY je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú roztrúsenú sklerózu s relaps-remitujúcim priebehom (relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex, RRSM). <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diagnózou relapsujúco-remitujúcej formy SM podľa McDonaldových kritérií (2010), ktorých neurologický deficit je do 4,0 EDSS vrátane. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií: a) v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe, b) zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka, c) pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby, d) EDSS 6 a viac. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava a na Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. a na Špecializovanej neurologickej ambulancii Nemocnice AGEL Komárno s.r.o.

⁴ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

⁵ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).
Intervencia (Intervention)	
	Tegomil-fumarát (TMF)
Komparátor (Comparator)	
	Dimetyl-fumarát (DMF)
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <p>Farmako-kinetické parametre a bioekvivalencia</p> <ul style="list-style-type: none"> Farmako-kinetické ukazovatele Bioekvivalencia <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁶ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (Study design)	
<ul style="list-style-type: none"> Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
<ul style="list-style-type: none"> Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> Ekonomické hodnotenie 	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁶ 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 farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskym výborom pre liečbu a výskum sklerózy multiplex a Európskou akadémiou neurológie
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenia NIHO ZHL86 a ZHL166.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie EMA.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 25.02.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 11.3.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia. V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou diagnózou. Z toho dôvodu sme prostredníctvom elektronickej komunikácie požiadali o konzultáciu 8 klinických odborníkov, pričom 5 z nich sa odpovedali na otázku. Odpoveď jedného odborníka sme do hodnotenia nezapracovali z dôvodu časových lehôt.

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.
- 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 hrazené 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 hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. 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, 3]

Roztrúsená skleróza (skleróza multiplex, z angl. sclerosis multiplex, SM) je chronické, autoimunitné, zápalové, neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS). Zápalové procesy vedú k demyelinizácii (strata proteínu myelín z obalov výbežkov nervových buniek) a deštrukcii nervových vlákien a neurónov v CNS.

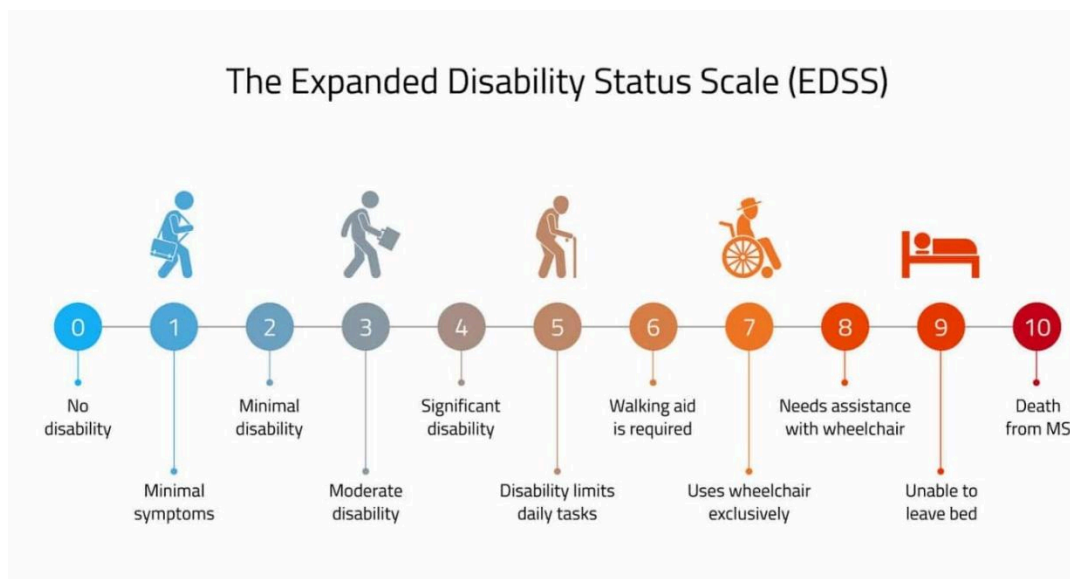
SM sa podľa klasifikácie Lublin a kol., 2014 [4] delí na štyri základné formy:

- Relabujúca-remitujúca SM (RRSM) – charakteristické je striedanie relapsov (vzplanutie ochorenia; novopritomné neurologické symptómy pretrvávajúce viac ako 24 hodín) a remisí (obdobie s minimálnymi príznakmi ochorenia). Ide o najčastejšiu formu SM, ktorá sa vyskytuje u 85 % pacientov.
- Sekundárne progresívna SM (SPSM) – charakteristické je progresívne zhoršovanie neurologického stavu počas najmenej šiest mesiacov s, alebo bez ojedinelých atakov. Väčšina pacientov s RRSM (50 – 80 %) prechádza po 15 – 20 rokoch do SPSM.
- Primárne progresívna SM (PPSM) – charakteristický je trvale narastajúci neurologický deficit od začiatku ochorenia bez relapsov ochorenia. Približne 10 až 15 % pacientov má PPSM.
- Progresívna-relabujúca SM (PRSM) – je opísaná ako progresívna forma s nasledujúcimi relapsami ochorenia.

U pacientov so SM sa na kvantifikáciu postihnutia CNS používa tzv. rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti EDSS (z angl. expanded disability status scale). Za pomoci EDSS škály neurológ vyhodnotí a kvantifikuje poškodenie v jednotlivých funkčných systémoch CNS (pyramídový, mozočkový, kmeňový, sensorický, sfinkterový, zrakový, mentálny a následne popíše ďalšie príznaky). Hodnoty zaznamenané pre každý funkčný systém CNS sa porovnávajú so štandardmi pre pohyblivosť pacienta. Kombinácia nálezov vo funkčných systémoch a schopnosť chôdze určujú celkové EDSS skóre – mieru funkčného zneschopenia [2]. Úrovně zdravotného postihnutia sú zvyčajne kategorizované takto (Obrázok 1):

- Mierne postihnutie: EDSS ≤ 3,5;
- Stredné postihnutie: EDSS 4,0 až 6,5;
- Ťažké postihnutie: EDSS > 6,5 [1].

Obrázok 1: EDSS skóre – stupeň funkčného postihnutia



Zdroj: [1]

Na diagnostiku ochorenia sa využívajú McDonalldove kritériá. Podľa indikačného obmedzenia má byť ochorenie diagnostikované na základe McDonalldových kritérií z roku 2010. Klinickí odborníci sa v NIHO hodnotení lieku Kesimpta vyjadrili, že na diagnostiku ochorenia využívajú McDonalldove kritériá z roku 2017. Kritériá pravidelne prechádzajú revíziou, pričom posledná revízia bola v roku 2024. Rozdiely v diagnostike sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: McDonalldove kritériá využívané v diagnostike SM

	McDonald 2010	McDonald 2017	McDonald 2024
DIS	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 zo 4 charakteristických lokalizácií	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 zo 4 charakteristických lokalizácií	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 z 5 charakteristických lokalizácií
	periventrikulárne	periventrikulárne	periventrikulárne
	juxtakortikálne	juxtakortikálne	juxtakortikálne
	zadná jama	zadná jama	zadná jama
	miecha	miecha	miecha
			zrakový nerv
DIT	súčasná prítomnosť asymptomatických Gd+/i Gd- lézií v akomkoľvek čase Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MR bez ohľadu na časový odstup od 1. MR	súčasná prítomnosť Gd+/i Gd- lézií v akomkoľvek čase Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MR bez ohľadu na časový odstup od 1. MR DIT nie je potrebné vykonať, ak sú prítomné oligoklonálne pásy.	DIT nie je potrebný

PV – periventrikulárne; JK – juxtakortikálne; PF– zadná jama; Gd+ – gadolínium zvýraznená lézia; DIS – diseminácia v priestore; DIT – diseminácia v čase

Zdroj: [5, 6]

Závažnosť a symptómy [2, 3]

Klinické príznaky SM sú závislé od miesta vzniku lézie, na ktorom došlo k demyelinizácii nervových dráh. Najčastejším prvým príznakom je zápal očného nervu (optická neuritída), ktorý môže byť sprevádzaný bolesťou za očnou guľou, prípadne bolesťou pri pohybe očí do strán. Medzi ďalšie príznaky patrí pocit hmlistého videnia, výpadky v zornom poli alebo aj strata zraku. Pri postihnutí iných hlavových nervov sa SM môže prejavovať bolesťou tváre, prípadne dvojitým videním. Postihnutie neocerebella (časť malého mozgu) sa prejavuje poruchou koordinácie pohybov, tiež sa môže objaviť tras (tremor), čo komplikuje vykonávanie jemnejších pohybov. Poškodenie vývojovo starších častí mozgu vedie k pocitu neistoty v priestore a k problémom pri udržaní rovnováhy. K ďalším

symptómom SM patria senzitivne poruchy (mravčenie, zvýšená/znížená vnímavosť na podnety). Epileptický záchvat tiež patrí k príznakom SM. Pre pacienta sú veľmi nepríjemné poruchy močenia a asi 60 % mužov trpí na erektilnú dysfunkciu. Pre pacientov so SM je veľmi zatažujúca patologická únava [7]. Klinický priebeh SM je charakterizovaný prítomnosťou relapsov a progresie ochorenia, ktoré môžu viesť k postupnej invalidite pacienta. Pacienti so SM majú výrazne vyššie riziko úmrtia v porovnaní so všeobecnou populáciou [8]. Prognóza závisí od typu SM, ale ochorenie vedie k zníženiu dĺžky života o 5 – 10 rokov [9].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa odporúčaní Európskeho výboru pre liečbu a výskum sklerózy multiplex (z angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS) a Európskej akadémie neurológie (z angl. European Academy of Neurology, EAN) z roku 2018 [10] by liečba modifikujúca ochorenie (z angl. disease modifying treatment, DMT) mala byť predpisovaná iba v centrách s adekvátnou infraštruktúrou, aby mohla poskytnúť:

- riadne monitorovanie pacientov,
- komplexné zhodnotenie,
- odhalenie vedľajších účinkov a schopnosť ich okamžitého riešenia.
- Pacientom s klinicky izolovaným symptómom (z angl. clinically isolated syndrome, CIS) a abnormálnym nálezom na MRI s léziami naznačujúcimi SM, ktorí nespĺňajú kritériá SM, by sa mala ponúknuť liečba interferónom alebo glatirameracetátom.
- Pacientom s aktívnou RRSM definovanou klinickými relapsami a/alebo aktivitou podľa MRI (aktívne lézie-kontrastné lézie, nové alebo jednoznačne sa zväčšujúce lézie na T2-MRI hodnotené aspoň raz ročne) by mala byť ponúknutá skorá liečba DMT. Odporúčanie sa týka aj pacientov s CIS, ktorí spĺňajú diagnostické kritériá pre SM.
- V prípade aktívnej RRSM výber lieku z dostupnej škály (interferón β -1b, interferón β -1a, peginterferón β -1a, glatirameracetát, teriflunomid, dimetyl-fumarát, kladribín, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab a alemtuzumab) od mierne účinných až po vysoko účinné po diskusii s pacientom závisí od nasledujúcich faktorov:
 - charakteristiky pacienta a jeho komorbidity,
 - závažnosť a aktivita ochorenia,
 - bezpečnostný profil lieku,
 - dostupnosť lieku.
- Je potrebné zvážiť liečbu interferónom -1a alebo -1b u pacientov s aktívnou SPSM, pričom je v diskusii s pacientom potrebné zvážiť pochybnú účinnosť, ako aj bezpečnosť a profil znášanlivosti týchto liekov.
- Je potrebné zvážiť liečbu mitoxantónom u pacientov s aktívnou SPSM, pričom v diskusii s pacientom je potrebné zvážiť účinnosť a najmä bezpečnostný profil a znášanlivosť tohto liečiva.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom alebo kladribínom u pacientov s aktívnou SPSM.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom u pacientov s PPSM.
- Dávkovanie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, kontraindikácie a sledovanie vedľajších účinkov a možných poškodení sú vždy uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) [10].

V čase publikovania Európskych odporúčaní nebolo viacero liečiv registrovaných na európskej úrovni.

Odborníci, ktorí poskytli vstup do hodnotenia lieku Kesimpta [3] uvádzajú, že v súčasnosti neexistujú národné štandardné postupy. V súčasnosti je podľa odborníkov v rámci medzinárodných odporúčaní trend zahájiť liečbu vysokoúčinnou liečbou.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Tegomil-fumarát (TMF; tvrdé gastrorezistentné kapsuly, perorálne podanie) patrí medzi imunosupresíva (ATC kód: L04AX10). Má začiatočnú dávku 174 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 348 mg dvakrát denne [11].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Riulvy nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [12].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [11]:

RIULVY je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú roztrúsenú sklerózu s relaps-remitujúcim priebehom (relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex, RRSM).

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Riulvy nie je kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. Nemáme k dispozícii indície, že by bol liek preplácaný cez tzv. výnimkový režim v zmysle § 88 Zákona 363/2011.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR žiada o kategorizáciu lieku Riulvy v 2 silách: 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly (p.o., cps end 56x348 mg) a 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly (p.o., cps end 14x174 mg). DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje pre túto indikáciu úhrady vo výške ■■■ € za 348 mg balenie a ■■■ € za 174 mg balenie, ktorá zodpovedá zľave ■■■ % zľave z maximálnych cien liekov vo verejnej lekární vo výške 718,8 € za 348 mg balenie a 140,98 € za 174 mg balenie.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov s diagnózou relapsujúco-remitujúcej formy SM podľa McDonaldových kritérií (2010), ktorých neurologický deficit je do 4,0 EDSS vrátane. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:

- v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe,
- zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka,
- pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby,
- EDSS 6 a viac.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava a na Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. a na Špecializovanej neurologickej ambulancii Nemocnice AGEL Komárno s.r.o..

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: neurológ (NEU)

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované IO je v súlade s indikáciou v SPC. Akceptujeme navrhované IO.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, za relevantný komparátor považujeme dimetyl-fumarát (DMF). Zvolený komparátor je čiastočne v súlade s DR, ktorý ako komparátory predpokladá interferón beta-1a, glatirameracetát, DMF a teriflunomid.

DMF (liek Tecfidera, 120 mg a 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly, perorálne podanie) patrí medzi imunosupresíva, iné imunosupresíva (ATC kód: L04AX07). Začiatková dávka je 120 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 240 mg dvakrát denne [13]. Liečivo je kategorizované v indikácii u pacientov s diagnózou relapsujúco-remitujúcej formy SM podľa McDonaldových kritérií (2010), ktorých neurologický deficit je do 4,0 EDSS vrátane. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Čiastočne akceptujeme komparátory zvolené DR a predpokladáme, že relevantným komparátorom bude liečivo DMF. Výber komparátora vychádza z dokázaného bioekvivalentného efektu liečiv TMF a DMF (obe liečivá sa v organizme metabolizujú na monometyl-fumarát), na základe ktorého predpokladáme, že v praxi bude nahrádzať najmä DMF.

Výber komparátorov sme konzultovali s klinickými odborníkmi, ktorí potvrdili, že TMF bude prioritne nahrádzať DMF.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme Interferón beta-1a, glatirameracetát, teriflunomid, fingolimod, ofatumumab, kladribín, okrelizumab, natalizumab, interferón beta-1b, peginterferón beta-1a, ponesimod, alemtuzumab a siponimod z nasledujúcich dôvodov:

- Interferón beta-1a – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Glatirameracetát – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Teriflunomid – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Fingolimod – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Ofatumumab – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Kladribín – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Okrelizumab – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Natalizumab – predpokladáme nízke zastúpenie pacientov, u ktorých bude TMF nahrádzať dané liečivo;
- Interferón beta-1b – nízke zastúpenie v klinickej praxi;
- Peginterferón beta-1a – nízke zastúpenie v klinickej praxi;
- Ponesimod – nízke zastúpenie v klinickej praxi;
- Alemtuzumab – nízke zastúpenie v klinickej praxi;
- Siponimod - nízke zastúpenie u pacientov s RRMS, používa sa najmä u pacientov so sekundárnou progresívnou sklerózou multiplex.

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).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
-	MMF-BESD-05-TFB/22	TMF	DMF	56 (28:28)	Ukončená
-	MMF-BEFI-06-TFB/22	TMF	DMF	56 (28:28)	Ukončená
-	MMF-BEFI-07-TFB-24	TMF	DMF	80 (40:40)	Ukončená
-	NXPTEGO/23/P1-4	TMF	DMF	210 (104:106)	Ukončená

TMF = tegomil-fumarát; DMF = dimetyl-fumarát

[1]

Štúdie MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24 sú otvorené, štvorperiódové, dvojsekvenčné, randomizované, kontrolované, jednodávkové štúdie fázy I, v ktorých bola hodnotená bioekvivalencia TMF a DMF. Štúdie boli vykonané u zdravých dospelých dobrovoľníkov v 3 rôznych podmienkach: nalačno, s vysokotučnou a vysokokalorickou diétou a s nízkotučnou a nízkokalorickou diétou.

NXPTEGO/23/P1-4 je randomizovaná, dvojito zaslepená, paralelná štúdia fázy 1, zameraná na porovnanie gastrointestinálnej znášanlivosti a bezpečnosti TMF v porovnaní s DMF.

Čas analýzy dát

V štúdiách MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24 bolo vykonaných 24 odberov:

- Pred podaním
- 1. hodinu každých 15 minút: po 15 minútach, po 30 minútach, po 45 minútach, po 1 hodine
- 2.-3. hodinu každých 20 minút: po 1 hodine a 20 minútach, po 1 hodine a 40 minútach, po 2 hodinách, po 2 hodinách a 20 minútach, po 2 hodinách a 40 minútach, po 3 hodinách, po 3 hodinách a 20 minútach, po 3 hodinách a 40 minútach, po 4 hodinách
- 4.-5. hodinu každých 30 minút: po 4 hodinách a 30 minútach, po 5 hodinách, po 5 hodinách a 30 minútach, po 6. hodinách
- 6.-10. hodinu každých 60 minút: po 7. hodinách, po 8. hodinách, po 9. hodinách, po 10. hodinách.
- 12.-14. hodín každých 120 minút: po 12. hodinách, po 14. hodinách [14].

Štúdia NXPTEGO/23/P1-4 prebiehala 7 týždňov (5 týždňov liečby + 2 týždne sledovania po ukončení liečby) [1].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Štúdie nesledovali mortalitu ako ukazovateľ.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Štúdie nesledovali morbiditu ako ukazovateľ.

4.2.3 Farmakokinetické parametre a bioekvivalencia

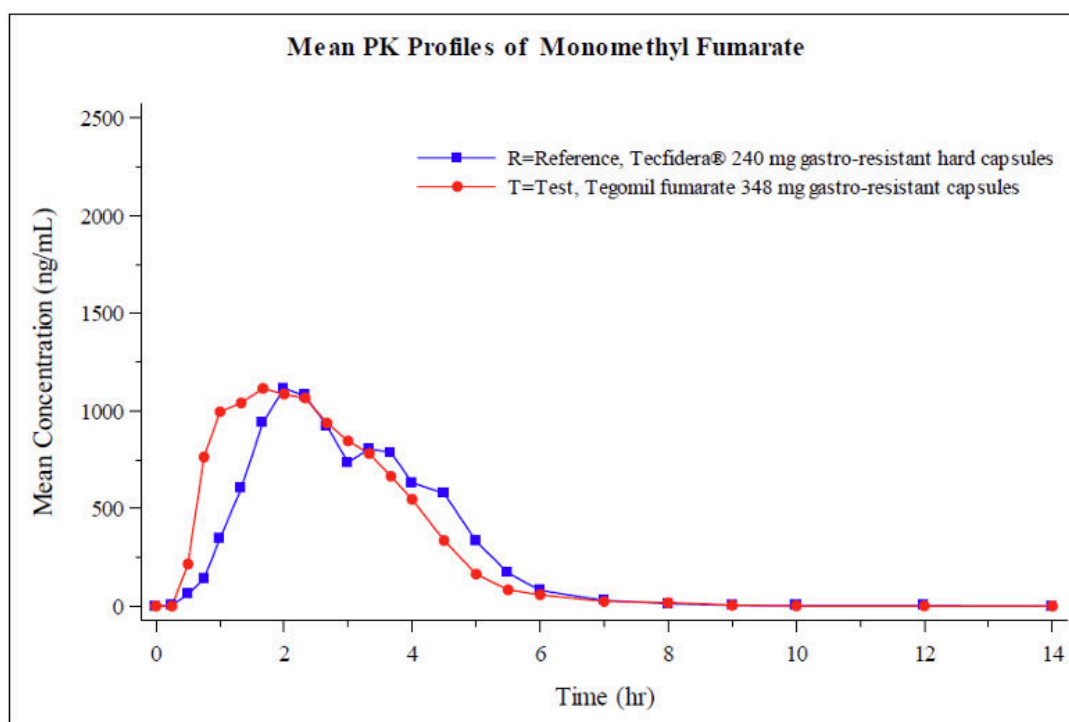
Štúdia NXPTEGO/23/P1-4 nesledovala farmako-kinetické parametre a bioekvivalenciu ako ukazovateľ [1].

Farmakokinetické parametre [1, 14]

- **Štúdia MMF-BESD-05-TFB/22**

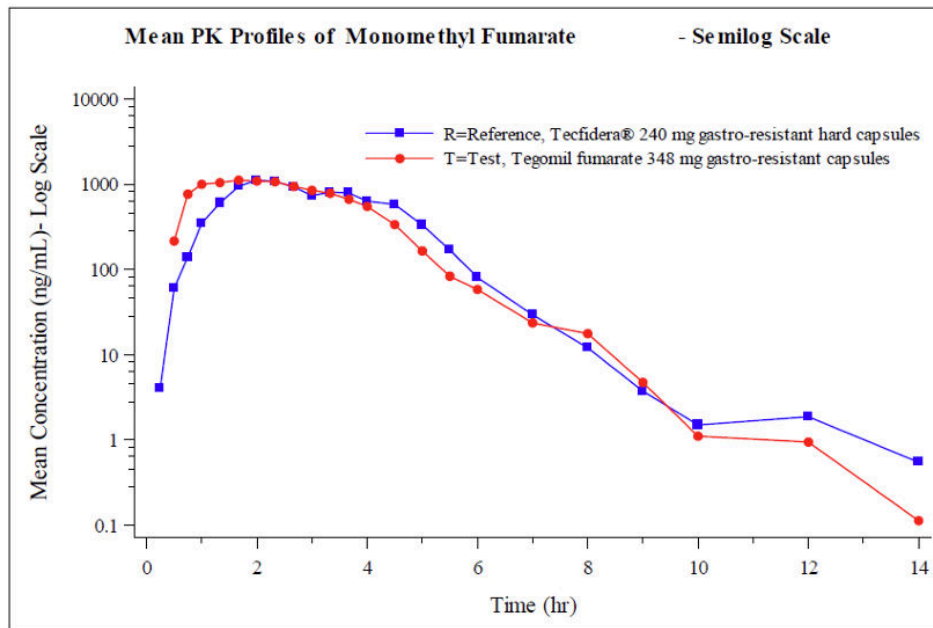
Oba lieky mali čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) približne medzi 2–3 hodinami, TMF vykazoval mierne vyššiu maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) monometyl-fumarátu (MMF) než DMF. Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF nalačno sú zobrazené nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3).

Obrázok 2: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF nalačno (lineárna stupnica)



Zdroj: [1]

Obrázok 3: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF nalačno (semi-logaritmickej stupnica)

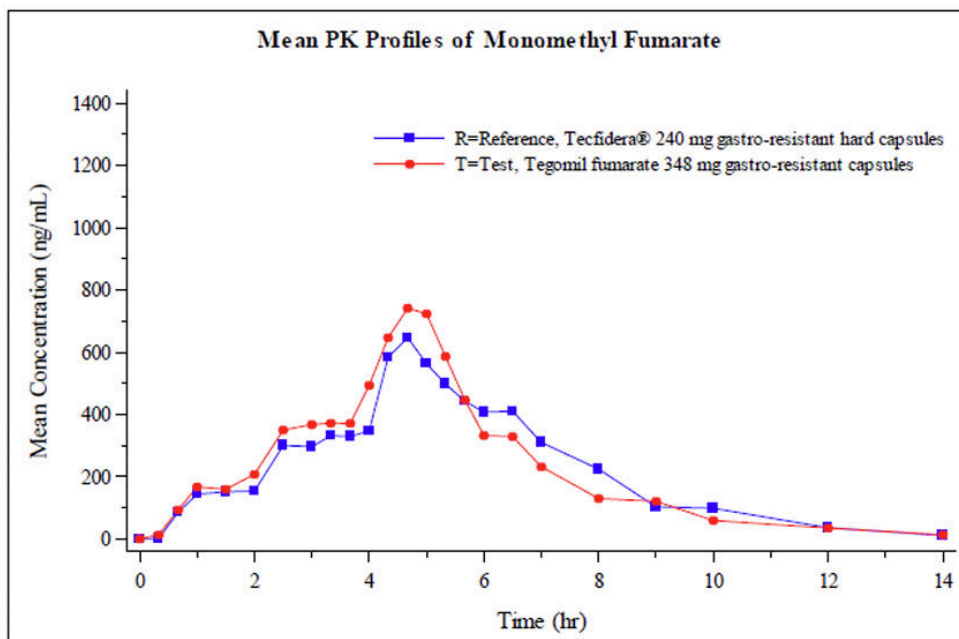


Zdroj: [1]

- **Štúdiá MMF-BEFI-06-TFB/22**

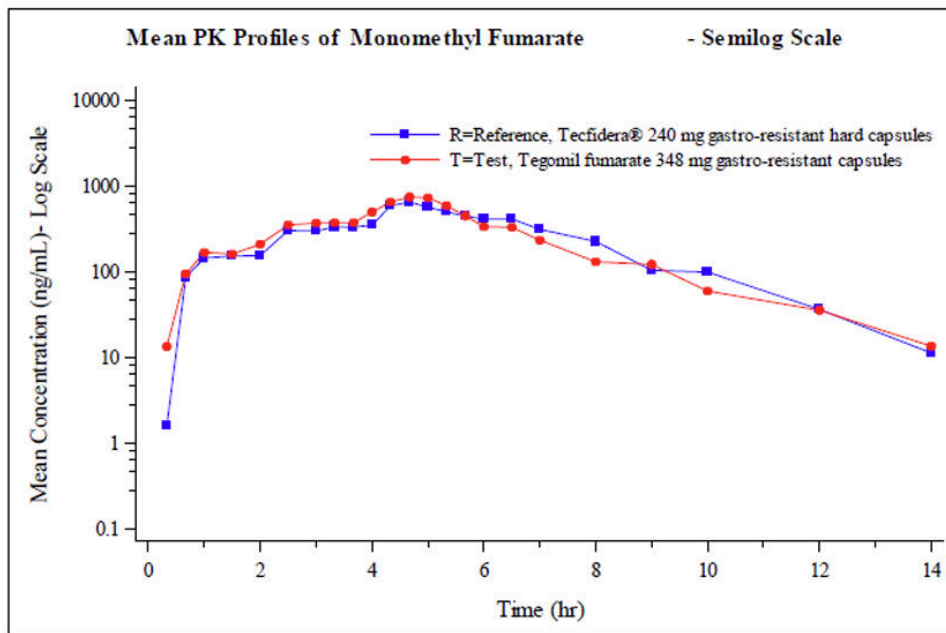
Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po vysokokalorickej strave sú zobrazené nižšie (Obrázok 4, Obrázok 5).

Obrázok 4: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po vysokokalorickej strave (lineárna stupnica)



Zdroj: [1]

Obrázok 5: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po vysokokalorickej strave (semi-logaritmickej stupnici)

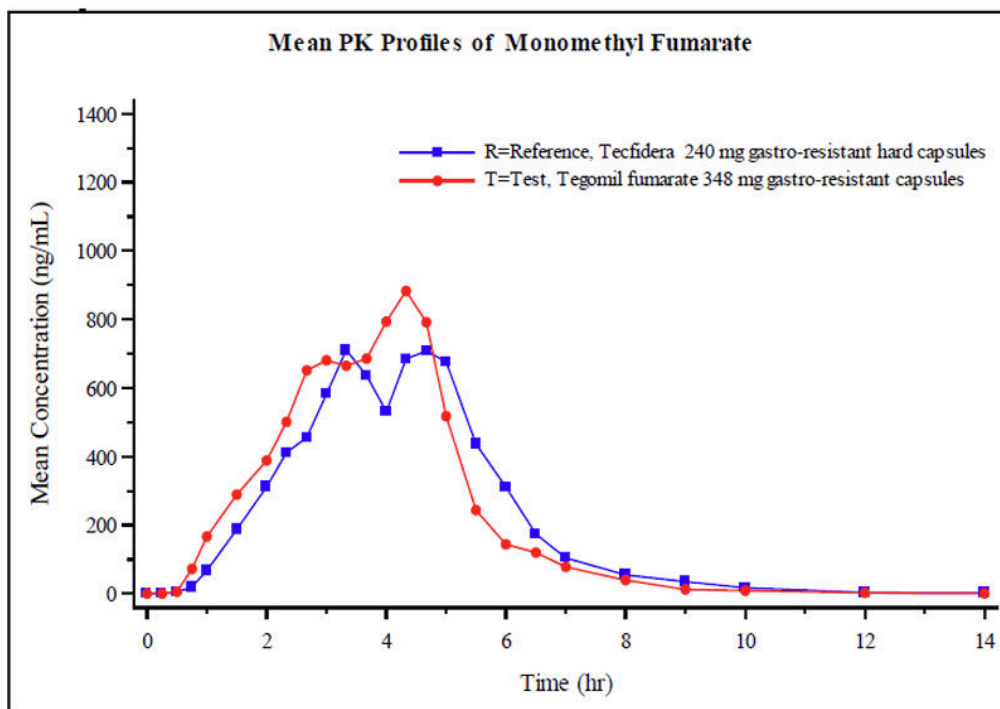


Zdroj: [1]

- **Štúdiá MMF-BEFI-07-TFB/24**

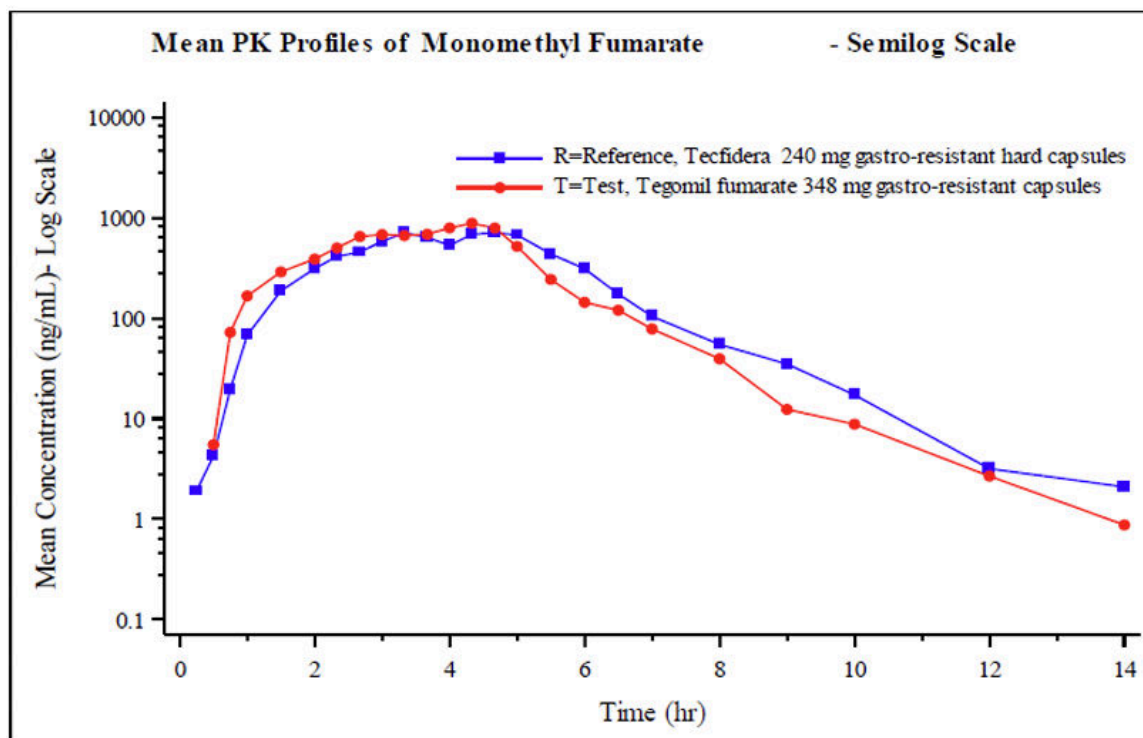
Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po nízkokalorickej strave sú zobrazené nižšie (Obrázok 6, Obrázok 7).

Obrázok 6: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po nízkokalorickej strave (lineárna stupnica)



Zdroj: [1]

Obrázok 7: Priemerné plazmatické koncentrácie MMF po jednorazovom podaní TMF a DMF po nízkokalorickej strave (semi-logaritmickej stupnici)



Zdroj: [1]

Bioekvivalencia [1, 14]

- **Štúdiá MMF-BESD-05-TFB/22**

Rozsah absorpcie (meraný pomocou AUC_{0-t} , AUC_{0-inf}): 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF bol v akceptačnom rozmedzí 80–125 %, čo poukazuje na bioekvivalenciu z hľadiska rozsahu absorpcie. Miera absorpcie (meraná pomocou C_{max}): 90 % interval spoľahlivosti pomeru nebol v akceptačnom rozmedzí – horný limit ho prekročil o 2,53 %, bodový odhad bol približne o 17 % vyšší. Bioekvivalencia z hľadiska miery absorpcie nebola preukázaná.

Obrázok 8: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdií MMF-BESD-05-TFB/22

Test name	Parameter	Test value (T/R)	Lower 90% CL	Upper 90% CL
90% CI	C_{max}	116.99	107.32	127.53
90% CI	AUC_{0-t}	108.46	105.31	111.71
90% CI	AUC_{0-inf}	109.10	105.82	112.49

T = testované liečivo (TMF); R = referenčné liečivo (DMF); CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia, AUC = plocha pod krivkou (z angl. area under the curve)

Zdroj: [1]

- **Štúdiá MMF-BEFI-06-TFB/22**

Rozsah absorpcie (meraný pomocou AUC_{0-t} , AUC_{0-inf}): 90% interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF sa nachádzal v akceptačnom rozmedzí 80–125 %, čo znamená, že bioekvivalencia z hľadiska rozsahu absorpcie bola preukázaná. Miera absorpcie (meraná pomocou C_{max}): 90% interval spoľahlivosti pomeru bola v akceptačnom rozmedzí 80–125 %.

Obrázok 9: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdiu MMF-BEFI-06-TFB/22

Test name	Parameter	Test value (T /R)	Lower 90% CL	Upper 90% CL
90% CI	C _{max}	89.38	80.03	99.81
90% CI	AUC _{0-t}	101.22	96.67	105.98
90% CI	AUC _{0-inf}	103.02	98.46	107.78

T = testované liečivo (TMF); R = referenčné liečivo (DMF); CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia, AUC = plocha pod krivkou (z angl. area under the curve)

Zdroj: [1]

- **Štúdia MMF-BEFI-07-TFB/24**

Rozsah absorpcie (meraný pomocou AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}): 90 % interval spoľahlivosti pomeru TMF/DMF sa nachádzal v akceptačnom rozmedzí 80–125 %, čo znamená, že bioekvivalencia z hľadiska rozsahu absorpcie bola preukázaná. Miera absorpcie (meraná pomocou C_{max}): 90 % CI pomeru bola v akceptačnom rozmedzí 80–125 %.

Obrázok 10: 90 % intervaly spoľahlivosti pre priemerné pomery formy MMF v štúdiu MMF-BEFI-07-TFB/24

Test name	Parameter	Test value (T /R)	Lower 90% CL	Upper 90% CL
90% CI	C _{max}	105.96	96.55	116.29
90% CI	AUC _{0-t}	102.55	98.48	106.79
90% CI	AUC _{0-inf}	102.34	98.31	106.54

T = testované liečivo (TMF); R = referenčné liečivo (DMF); CI = konfidenčný interval (z angl. confidence interval); C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia, AUC = plocha pod krivkou (z angl. area under the curve)

Zdroj: [1]

4.2.4 Kvalita života (D0012, D0013)

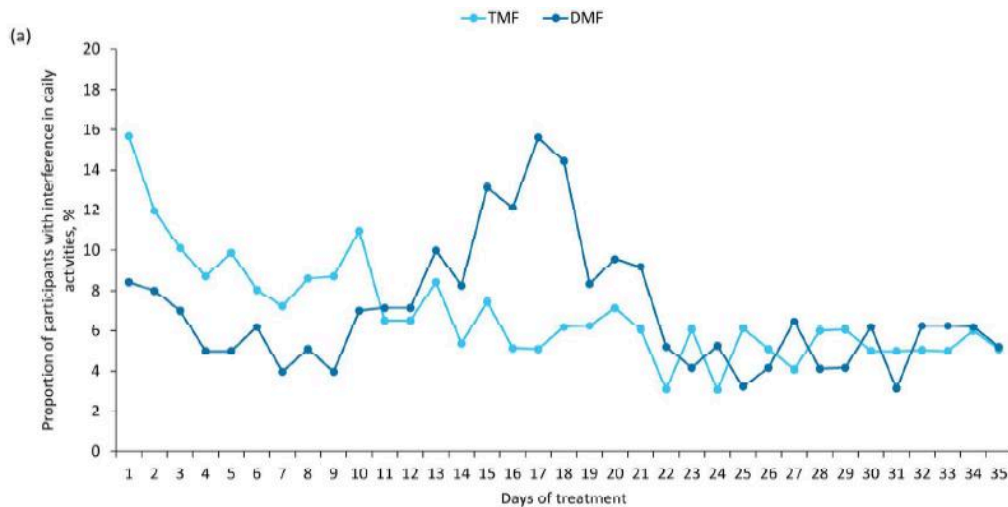
V bioekvivalenčných štúdiách nebola sledovaná kvalita života ako ukazovateľ. V žiadnej štúdiu nebol sledovaný ukazovateľ kvality života pomocou dotazníka EQ-5D.

Vplyv gastrointestinálnych nežiaducich účinkov na narušenie bežných denných činností a pracovnú produktivitu [1]

- **Štúdia NXPTEGO/23/P1-4**

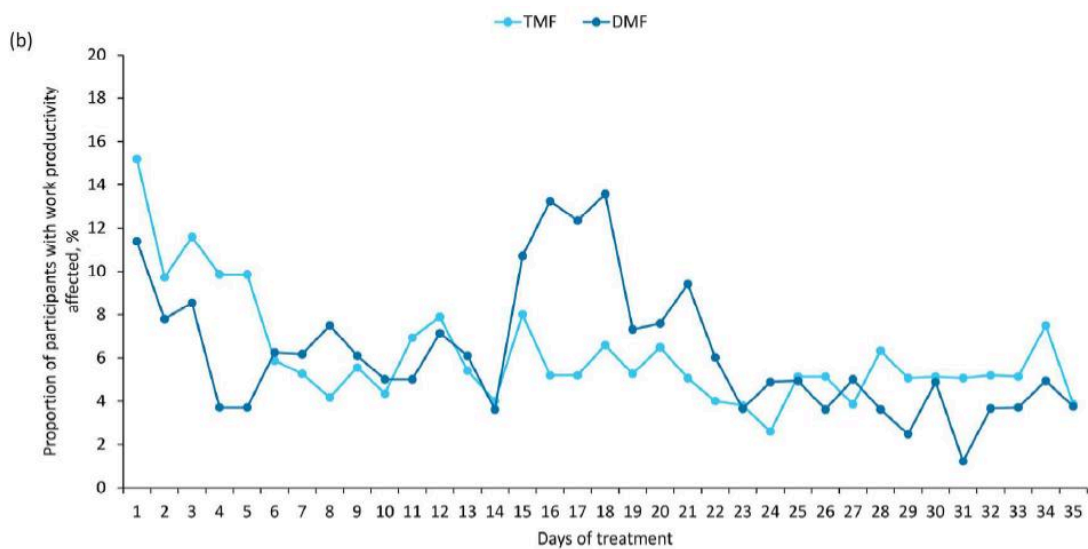
Štúdia posudzovala vplyv potenciálnych nežiaducich účinkov lieku na kvalitu života pacientov a narušenie bežných denných činností. Viac ako 84 % účastníkov v oboch skupinách (TMF a DMF) nehlásilo žiadne narušenie denných činností súvisiacich s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami. Priemerný podiel pacientov, ktorí nepociťovali žiadne narušenie svojich každodenných činností, bol v oboch skupinách 93 %. Podobný trend možno pozorovať aj v prípade vplyvu nežiaducich účinkov na pracovnú produktivitu. Neboli zaznamenané rozdiely medzi skupinami. Podiel účastníkov štúdie, ktorí uviedli akékoľvek narušenie každodenných činností a pracovnej produktivity v dôsledku gastrointestinálnych symptómov sú uvedené v tabuľkách nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12).

Obrázok 11: Podiel účastníkov štúdie, ktorí uviedli akékoľvek narušenie každodenných činností v dôsledku gastrointestinálnych symptómov



Zdroj: [1]

Obrázok 12: Podiel účastníkov štúdie, ktorí uviedli akékoľvek narušenie pracovnej produktivity v dôsledku gastrointestinálnych symptómov



Zdroj: [1]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť TMF bola hodnotená na základe bioekvivalenčných štúdií MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22, MMF-BEFI-07-TFB-24 a jednej štúdie (NXPTEGO/23/P1-4) venujúcej sa gastrointestinálnej tolerancii TMF.

V štúdiách MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24 bola bezpečnosť hodnotená pri všetkých pacientoch, ktorí užíli aspoň jednu dávku liečiva [1].

V štúdiu NXPTEGO/23/P1-4 bola bezpečnosť hodnotená u všetkých pacientov, ktorí užíli aspoň jednu dávku liečiva a ukončili aspoň 1 hodnotenie z dotazníka MOGISS (z angl. Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale). Táto

populácia predstavovala tzv. full analysis set (FAS) alebo u všetkých pacientov, ktorí užili aspoň jednu dávku liečiva (z angl. safety analysis set) [15].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

- **MMF-BESD-05-TFB/22 [1]**

V štúdiu dostalo celkovo 28 účastníkov 2x jednu dávku TMF a 28 účastníkov 2x jednu dávku DMF. Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) boli zaznamenané u 24 účastníkov po podaní TMF a u 24 účastníkov po podaní DMF. Z celkového počtu hlásených AE sa 50,43 % (59 prípadov) objavilo po podaní TMF a 50,43 % (59 prípadov) po podaní DMF. Žiadna z týchto AE nespĺňala kritériá závažnej AE.

Najčastejšou AE po podaní oboch liečiv bola kožná hyperémia, ktorá sa vyskytla v ramene TMF u 16 (28,07 %) účastníkov v miernej intenzite a u 9 (15,78 %) v strednej intenzite a v ramene DMF u 17 (28,81 %) účastníkov v miernej intenzite a u 7 (11,86 %) v strednej intenzite. Všetky prípady kožnej hyperémie boli hodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

- **MMF-BEFI-06-TFB/22 [1]**

V štúdiu dostalo celkovo 28 účastníkov 2x jednu dávku TMF a 28 účastníkov 2x jednu dávku DMF. AE boli zaznamenané u 17 účastníkov po podaní TMF (68 %) a u 23 účastníkov po podaní DMF (92 %). Z celkového počtu hlásených AE sa 39,8 % (32 prípadov) vyskytlo po podaní TMF a 61,0 % (51 prípadov) po podaní DMF. Žiadna z týchto AE nespĺňala kritériá závažnej AE.

Najčastejšou AE po podaní oboch liečiv bola kožná hyperémia, ktorá sa vyskytla v ramene TMF u 10 (17,6 %) účastníkov v miernej intenzite a u 4 (7,0 %) v strednej intenzite a v ramene DMF u 15 (25,4 %) účastníkov v miernej intenzite a u 10 (17,0 %) v strednej intenzite. Všetky prípady kožnej hyperémie boli hodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

- **MMF-BEFI-07-TFB-24 [1]**

V štúdiu dostalo celkovo 40 účastníkov 2x jednu dávku TMF a 40 účastníkov 2x jednu dávku DMF. AE boli zaznamenané u 21 (52,5 %) účastníkov po podaní TMF a u 18 (45,0 %) účastníkov po podaní DMF. Z celkového počtu hlásených AE sa 55,2 % (32 prípadov) vyskytlo po podaní TMF a 44,8 % (26 prípadov) po podaní DMF. Žiadna z týchto AE nespĺňala kritériá závažnej AE.

Najčastejšou AE po podaní oboch liečiv bola kožná hyperémia, ktorá sa vyskytla v ramene TMF u 20 (50,0 %) účastníkov v miernej intenzite a u 8 (20,0 %) účastníkov v strednej intenzite a v ramene DMF u 10 (25,0 %) účastníkov v miernej intenzite a u 8 (20,0 %) účastníkov v strednej intenzite. Všetky prípady boli taktiež hodnotené ako súvisiace s liečbou.

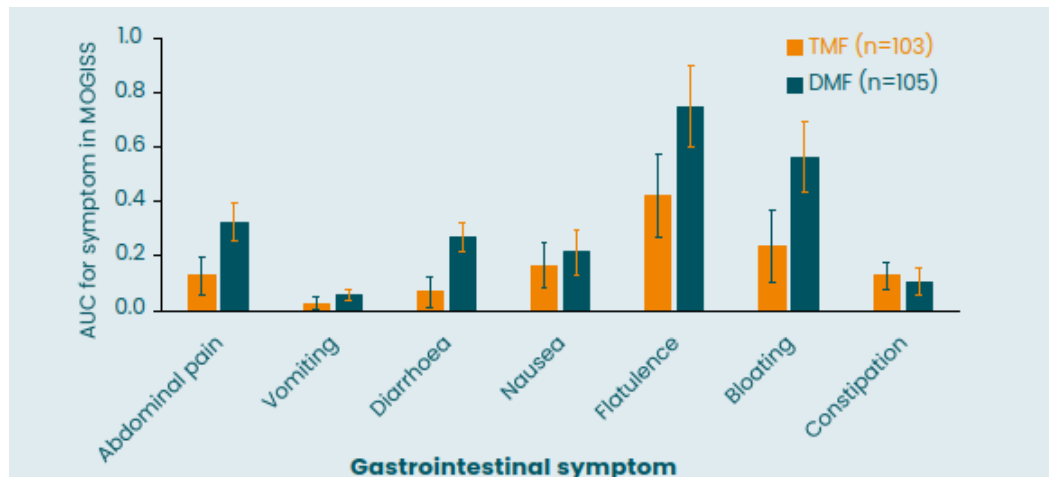
- **NXPTEGO/23/P1-4 [1]**

V ramene s TMF ukončili liečbu celkovo 4 účastníci, pričom 1 z dôvodu AE, ale žiaden z dôvodu gastrointestinálnych AE. V ramene s DMF ukončilo liečbu 9 účastníkov, z toho 7 kvôli AE a 2 kvôli gastrointestinálnym AE. Menej účastníkov liečených TMF (57,7 %, 60 zo 104) hlásilo gastrointestinálne AE v porovnaní s DMF (73,6 %, 78 zo 106).

Všetky parametre boli vyhodnocované na základe plochy pod krivkou (z angl. area under the curve, AUC) pre jednotlivé gastrointestinálne symptómy (nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť hornej/dolnej časti brucha, zápcha, nadúvanie/flatulencia) a celkové skóre podľa MOGISS. Všetky hodnoty AUC boli pre TMF nižšie ako pre DMF pri každom symptóme v hodnotení MOGISS, s výnimkou zápchy, kde boli výsledky porovnateľné (Obrázok 13).

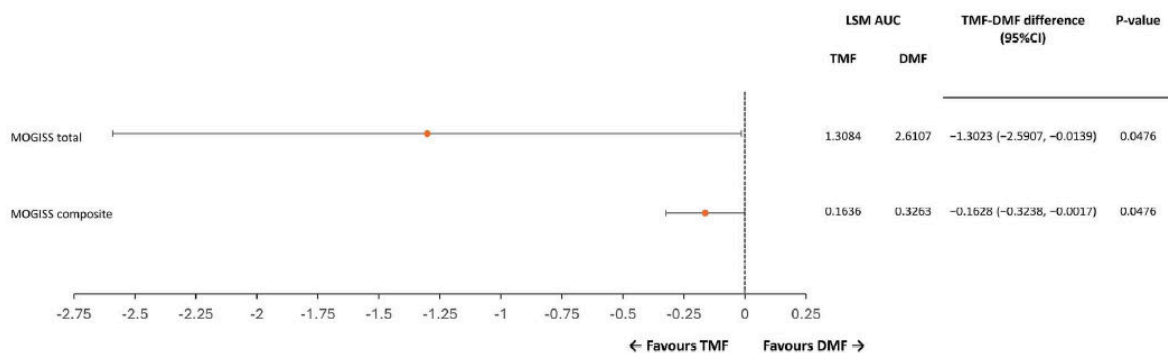
Došlo k zlepšeniu približne o 50 % tak v celkovom, ako aj v zloženom skóre MOGISS (Obrázok 14). Rozdiel v celkovom skóre MOGISS bol štatisticky významný.

Obrázok 13: AUC pre každý gastrointestinálny symptóm v MOGISS počas 5-týždňového obdobia štúdie NXPTIGO/23/P1-4



Zdroj: [1]

Obrázok 14: Rozdiel v AUC pro TMF oproti DMF v štúdiu NXPTIGO/23/P1-4



Zdroj: [1]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Bioekvivalenčné štúdie MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22, MMF-BEFI-07-TFB-24 považujeme za vhodné na analýzu bioekvivalencie a bezpečnosti TMF v porovnaní s DMF. Pri hodnotení internej validity štúdií sme vychádzali z hodnotenia EMA [14]. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa Výboru EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) sú dizajny bioekvivalenčných štúdií MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24, výber dávky, časy odberu vzoriek, celkový čas odberu vzoriek a 7-dňová lehota medzi jednotlivými administráciami primerané [14, str. 73].
- Podľa odporúčaní EMA pre lieky s modifikovaným uvoľňovaním platí, že aby bol liek považovaný za bioekvivalentný, výsledky musia byť v rozmedzí vopred definovaného intervalu spoľahlivosti (zvyčajne 90% interval spoľahlivosti): Pomer priemerov (testovaný/referenčný liek) pre AUC a C_{max} musí byť v rozmedzí 80 % až 125 % [16, str. 27]. Tento výsledok nebol dosiahnutý v parametri C_{max} v štúdiu MMF-BESD-05-TFB/22. Na základe tohto výsledku podľa CHMP-EMA v uvedenej štúdiu za podmienok nalačno nebol dokázaný bioekvivalentný účinok TMF a DMF [14, str. 74]. Podľa SPC je potrebné užívať liečivo TMF s jedlom, čo znižuje neistotou vychádzajúcu z nedosiahnutia bioekvivalencie v štúdiu MMF-BESD-05-TFB/22.
- V ostatných štúdiách (MMF-BEFI-06-TFB/22, MMF-BEFI-07-TFB-24) bol bioekvivalentný účinok dokázaný.

Klinickú štúdiu NXPTEGO/23/P1-4 považujeme za dostatočnú na porovnanie gastrointestinálnej znášateľnosti a bezpečnosti TMF a DMF, avšak výsledok je spojený s vysokou neistotou, nakoľko ide o 1. fázu štúdie. Analýza sekundárnych ukazovateľov (medzi ktoré patrí zlepšenie v celkovom a zloženom skóre MOGISS) bola považovaná za podpornú a preto sa nevykonalo žiadne hierarchické testovanie ani korekcia hodnoty p pre viacnásobné porovnania [15].

Externá validita

Bioekvivalenčné štúdie MMF-BESD-05-TFB/22, MMF-BEFI-06-TFB/22 a MMF-BEFI-07-TFB-24 a klinickú štúdiu NXPTEGO/23/P1-4 považujeme z hľadiska externej validity za postačujúce. V štúdiách boli zastúpení iba zdraví dospelí pacienti. Podľa SPC je liečba indikovaná aj pre pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov. Podľa odporúčaní EMA sa bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi vo väčšine prípadov považujú za primerané na zistenie rozdielov v zložení a na umožnenie extrapolácie výsledkov na populácie, pre ktoré je referenčný liek schválený (starší ľudia, deti, pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene atď.) [17].

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme použitie všetkých komparátorov, voči ktorým sa DR porovnáva vo farmako-ekonomickom modeli. Z predložených komparátorov akceptujeme iba DMF, viac v podkapitole 3.7.

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

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

5.1.3 Populácia

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

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. V modeli DR posunul úmrtnosť pacientov podľa všeobecnej mortality o 10 rokov (napr. 59-ročný pacient má pravdepodobnosť úmrtia podľa 69-ročného pacienta) Preferovali by sme úpravu úmrtia všeobecnej populácie presnejšou metódou (napríklad použitie štandardizovaného úmrtnostného pomeru, z angl. standardized mortality ratio, SMR). Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

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

5.1.6 Klinická bezpečnosť

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

5.1.7 Náklady

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

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

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme použité náklady za liečivo DMF. Pri odvodení nákladov použil DR koncovú cenu (zahŕňajúcu aj doplatok pacienta) lieku Tecfidera zo ZKL platného od 11/2025, pričom aktuálne sú dostupné aj generické lieky. DR odôvodnil nepoužitie generických liekov ich nedostupnosťou na trhu (pravdepodobne spôsobenou právnym sporom medzi držiteľmi povolenia na uvedenie originálnych a generických liekov na trh, ktorý sa týkal platnosti patentovej ochrany) [1]. Nakoľko podľa stránky SÚKL boli medzičasom generické lieky na trh uvedené (napr. generický liek Dimethyl fumarate Glenmark [18, 19]), preferujeme použitie úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) najlacnejšieho generického lieku podľa ZKL platného od 04/2026 [20]. Zmena nákladov na DMF v prvej aj následnej liečbe viedla k nárastu inkrementálnych nákladov o 36,4-tisíc €.

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme použité náklady za liečivo DMF, viac vyššie.

Akceptujeme ostatné náklady na následnú liečbu. Preferovali by sme použitie ÚZP namiesto konečnej ceny a aktualizáciu nákladov v súlade s najnovším ZKL platným od 04/2026. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme zahrnutie odpadu za perorálne lieky TMF a DMF. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

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

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, TMF dosahuje inkrementálne náklady voči DMF na úrovni +■ € , a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade vo výške ■ € za 348 mg balenie a ■ € za 174 mg balenie, ktorá zodpovedá zľave ■ % zľave z maximálnych cien liekov vo verejnej lekárni vo výške 718,8 € za 348 mg balenie a 140,98 € za 174 mg balenie.

Aby liek Riulvy bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■ € za balenie Riulvy 348 mg, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 140,98 € za balenie Riulvy 174 mg a 718,80 € za balenie Riulvy 348 mg a zľavu ■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■ € za balenie Riulvy 174 mg a ■ € za balenie 348 mg.

Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	TMF	DMF
Náklady		
Lieky 1. línia liečby	■	21 704,24 €
Náklady na manažment v 1. línii liečby	■	6 392,45 €
Následná liečba	■	96 559,52 €
Náklady na manažment v následnej liečbe	■	10 652,52 €
spolu	■	135 308,73 €
TMF vs.		DMF
Inkrementálne náklady		■

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

- Neistota vyplýva z absencie klinických dôkazov u pacientov s RRSM, viac v časti 4.5.
- Neistota vyplýva z modelovania rovnakého TOT, nakoľko síce sa liečivá metabolizujú v organizme na rovnaký produkt, nejde o rovnaké liečivo a TOT nebolo v štúdií porovnávané.

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

Neakceptujeme modelovanie DR z nasledujúcich dôvodov:

- Neakceptujeme odvodenie počtu pacientov. DR odvádza populáciu na základe prieskumu Inštitútu zdravotných analýz (IZA) [21], odkiaľ používa počet pacientov, ktorí boli aktuálne liečení liečivami na RRMS. Tento počet aplikuje v každom modelovanom roku. S nastavením DR nesúhlasíme, nakoľko títo pacienti predstavujú pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). Nepredpokladáme, že v súčasnosti sú pacienti vhodní na liečbu liekom Riulvy a nie sú liečení inou intervenciou.
DR neodvodzuje pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL).
- V modeli DR odvodený počet pacientov rozdeľuje medzi jednotlivé liečby (TMF, DMF, teriflunomid, interferón beta-1a, glatirameracetát) na základe ich rozdelenia v klinickej praxi (tzv. market share) podľa prieskumu IZA. Tento podiel pacientov je následne prenasobený ročnými nákladmi na liečbu jednotlivými liečivami a ich následnou liečbou. Preferujeme postupný nábeh pacientov na liečbu v priebehu roka a započítanie nákladov iba za liečbu liečivami (bez následnej liečby).

Z tohto dôvodu sme preferovali použitie vlastného modelovania dopadu na rozpočet.

Odvodenie počtu pacientov podľa NIHO

- **PSVL:** Ako bolo uvedené vyššie, nepredpokladáme PSVL, nakoľko nepredpokladáme, že v súčasnosti sú pacienti, ktorí sú vhodní na liečbu liekom Riulvy a zároveň nie sú liečení inou intervenciou.
- **PBVL:** Pri odvodení PBVL sme vychádzali z nasledujúcich predpokladov:
 - Novodiagnostikovaní pacienti: Podľa prieskumu IZA [21] je priemerná ročná incidencia SM 8,65 pacientsa na 100-tisíc obyvateľov. Na základe dát Štatistického úradu Slovenskej republiky sa k dátumu 30.06.2025 na Slovensku nachádzalo 5,4 mil. ľudí [22], čo predstavuje 468 incidentných pacientov ročne. Predpokladáme, že iba u malého počtu pacientov dôjde k oneskorenej diagnostike ochorenia, preto všetkých incidentných pacientov pokladáme za novodiagnostikovaných a vhodných na liečbu liečivami na SM.
 - Sprogredovaní pacienti: Nakoľko TMF nemá podľa IO určenú presnú líniu liečby, za pacientov vhodných na liečbu týmto liečivom pokladáme aj sprogredovaných pacientov. Pri výpočte pacientov, ktorí sprogredovali do druhej línie liečby, sme využili podiel pacientov na jednotlivých liečbach podľa prieskumu IZA [21] (Tabuľka 6). Týchto pacientov považuje DR za pacientov v prvej línii liečby [1, tabuľka 5]. Na odvodenie sprogredovaných pacientov sme použili ročnú mieru prerušenia liečby jednotlivými liečivami, ktorá bola použitá v hodnotení lieku Ocrevus [23] v podobnej indikácii (u dospelých pacientov s diagnózou relapsujúcich foriem SM, s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS vrátane). Na základe tohto výpočtu sme získali číslo 247 pacientov, ktorí ročne prejdú do druhej línie liečby.
 - Na základe prieskumu IZA [21] je zastúpenie DMF na trhu 14,7 % (približne 790 pacientov z 5 361) pacientov, ktorí v roku 2023 užívali DMT. Na základe IO liekov súčinnou látkou DMF predpokladáme, že všetci títo pacienti majú RRMS. Vzhľadom na bioekvivalentný účinok a totožné IO predpokladáme, že 100 % pacientov vhodných na liečbu DMF bude vhodných na liečbu TMF.
 - Nepredpokladáme medzimesačný nárast pacientov v súlade s predpokladom DR.
 - Do analýzy neboli zahrnutí pacienti od 3. línie liečby, čo prináša neistotu pri odvodení počtu pacientov. Pacienti neboli zahrnutí vzhľadom na nedostatok údajov a predpoklad malého počtu pacientov vhodných na liečbu TMF v týchto líniiach.
 - Odvodenie počtu pacientov je zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 6: Odvodenie sprogredovaných pacientov

Liečivo	Počet pacientov na týchto liekoch (podľa IZA)	Miera prerušenia (z FEM od DR Ocrevus)	V druhej línii liečby
Interferón beta-1a	395	9,99%	39
DMF	790	8,82%	70
Glatirameracetát	460	6,48%	30
Teriflunomid	660	7,89%	52
Kladribín	550	5,10%	28
Peginterferón beta-1a	30	13,11%	4
Ofatumumab	250	6,19%	15
Ponesimod	60	13,83%	8
Spolu			247

Zdroj: [21, 23]

Tabuľka 7: Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu

	1.rok	2. rok	3. rok	4. rok	5.rok	6.rok
Novodiagnostikovaní pacienti						
Počet obyvateľov SR	5 413 813	5 413 813	5 413 813	5 413 813	5 413 813	5 413 813
Incidentní pacienti SM (8,65/100 tis) (A)	468	468	468	468	468	468
Sprogredovaní pacienti (B)	247	247	247	247	247	247
Spolu (A+B)	715	715	715	715	715	715
Vhodní na DMF (14,7 %)	105	105	105	105	105	105
Vhodní na TMF (100 %)	105	105	105	105	105	105
Penetrácia trhu	25 %	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Počet pacientov vstupujúci do modelu	26	53	53	53	53	53

Zdroj: [1, 21, 22, 23]

Ostatné predpoklady

- Predpokladáme postupnú penetráciu trhu počas 2 rokov s maximom 50 %. Predpokladáme, že lekár indikujúci liečbu sa bude rozhodovať medzi použitím TMF a DMF, pričom na základe bioekvivalentného účinku TMF a DMF nastane približne rovnomerné rozdelenie trhu medzi liečivá.
- Predpokladáme najskorší možný termín zaradenia TMF do ZKL od 01.07.2026.
- Náklady na lieky sú súlade s farmakoekonomickou analýzou (viac v podkapitole 5.1.7).
- Na odvodenie zotrvania na liečbe sme použili dáta z FEM, ktoré berú do úvahy ročnú mieru zotrvania na liečbe a mortalitu.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

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

	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Počet liečených pacientov v danom roku	13	65	150	238	316	386
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	13	39	53	53	53	53
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	25	97	186	264	334
Náklady na liek pri požadovanej úhrade (■ € za 348 mg a ■ € za 174 mg)	■	■	■	■	■	■
Náklady na liek pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za 348 mg a ■ € za 174 mg)	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	13 053 €	103 872 €	260 000 €	408 114 €	539 931 €	657 208 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

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

	1. rok	2. rok	3. rok
Počet liečených pacientov v danom roku	26	102	195
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	26	53	53
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	49	143
Náklady na liek pri požadovanej úhrade (■ € za 348 mg a ■ € za 174 mg)	■	■	■
Náklady na liek pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za 348 mg a ■ € za 174 mg)	■	■	■
Spolu hrubý odhad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	48 090 €	179 228 €	336 211 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú bioekvivalentný účinok TMF a DMF s numerickým prínosom v gastrointestinálnych AE. Nepredpokladáme iný významný prínos ani straty na zdraví pri kategorizovaní TMF oproti DMF.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie lieku, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, alebo etické presvedčenie.

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-neeefektívne 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)

Vzhľadom na perorálne užívanie lieku v rovnakej frekvencii ako DMF nepredpokladáme vplyv liečiva na proces poskytovania zdravotnej starostlivosti.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia (PO) môže liek predpisovať neurológ.

Podľa návrhu IO liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu ZP. Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava a na Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky, na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. a na Špecializovanej neurologickej ambulancii Nemocnice AGEL Komárno s.r.o.

PO a IO liečiva TMF sú v súlade s PO a IO liečiva DMF. Z toho dôvodu nepredpokladáme vplyv liečiva na rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie. Vzhľadom na bioekvivalentný účinok liečiv predpokladáme rovnaké pacientske očakávania. Predpokladáme, že pacienti s TMF by predpokladali znížené riziko gastrointestinálnych AE.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Na základe informácií získaných v priebehu hodnotenia nepredpokladáme, že existujú skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasne dostupným terapiám.

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na tieto aspekty.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal byť informovaný o liečbe, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú mýlniky a ciele liečby.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Podľa IO je liečba vhodná pre dospelých aj pediatrických pacientov. Každého pacienta v pediatrickej skupine považujeme za súčasť chránenej patientskej skupiny. Neidentifikovali sme inú špecifickú podskupinu pacientov, ktorá by bola zraniteľnejšia ako ostatní.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Riulvy a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38576 – typ A1N – Riulvy (tegomil-fumarát). Dostupné 18.02.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38576>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Schoeller M., Kráľovič N.: Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL86; 2024; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2024/08/NIHO_okrelizumab-Ocrevus_SM-1L_hodnotenie-ZHL86-1.pdf
- [3] Piroš M., Piovarči I.: Liečivo ofatumumab (Kesimpta) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcimi formami sklerózy multiplex s neurologickým deficitom $\leq 4,0$ EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL166; 2025; Bratislava: NIHO; https://niho.sk/wp-content/uploads/2025/03/NIHO_ofatumumab-Kesimpta_RSM_hodnotenie-ZHL166.pdf
- [4] Lublin F. D., Reingols S. C., Cohen J. A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4117366/>
- [5] Daňová, M., Belan V. Magnetická rezonancia a sclerosis multiplex. *Neurol. praxi* 2014; 15(2): 77–82; <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2014/02/07.pdf>
- [6] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275977/>
- [7] Donáth, V. Prvé príznaky sclerosis multiplex a význam včasnej liečby. *Via pract.*, 2017, 14(5): 240–242. Dostupné online dňa 19.8.2024 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/a5f336758b132facbac3e772647d4869.pdf>
- [8] Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(8):621-625. doi:<https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>. Dostupné 16.1.2025 z: <https://jnnp.bmj.com/content/88/8/621>
- [9] Kamieniak MP, Wolanin N, Jarosz P et al. Multiple sclerosis and pregnancy- treatment considerations. *J Pre Clin Clin Res*. 2020;14(4):126-129; <https://www.jpccr.eu/Multiple-sclerosis-and-pregnancy-treatment-considerations,127671,0,2.html>
- [10] Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J. a kol.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018, Vol. 24(2) 96–120; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353550/>
- [11] SÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Riulvy; dostupné 20.02.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/riulvy-epar-product-information_sk.pdf
- [12] EMA; Riulvy: Authorisation details. Dostupné 20.02.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riulvy#authorisation-details>
- [13] SÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Tecfidera; dostupné 20.02.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_sk.pdf
- [14] EMA; Riulvy: Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/006427/0000; 05/2025; dostupné 17.03.2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/riulvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [15] Fonseca M, Bauzá Valverde G, Bendarráz A, Catalán Flores C, Sharma VM. A Randomised, Double-Blind Study Comparing the Gastrointestinal Tolerability of Tegomil Fumarate Versus Dimethyl Fumarate in Healthy Volunteers. *Neurol Ther*. 2026;15(1):237-255; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41275028/>
- [16] EMA; Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms; 11/2014; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-and-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf
- [17] EMA; Guideline on the investigation of bioequivalence; 01/2010; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [18] SÚKL; Oznámenie o prvom uvedení, prerušení, obnovení alebo zrušení dodávok humánneho lieku Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg; dostupné 26.3.2026 z: <https://portal.sukl.sk/PreruseniePublic/?act=PrerusenieOznList&mid=2>
- [19] SÚKL; Oznámenie o prvom uvedení, prerušení, obnovení alebo zrušení dodávok humánneho lieku Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg; dostupné 26.3.2026 z: <https://portal.sukl.sk/PreruseniePublic/?act=PrerusenieOznList&mid=2>

[20] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 01.04.2026 – 30.04.2026; dostupné v 03/2026 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202604>

[21] IZA, Rybanská V., Adamovič M., Berta I. Epidemiologická analýza a manažment roztrúsenej sklerózy na Slovensku. Inštitút zdravotných analýz 2025; https://analyzy.gov.sk/files/archiv/29/Epidemiologicka_analyza_a_manazment_roztrusenej_sklerozy_na_Slovensku.pdf

[22] Štatistický úrad Slovenskej republiky; Stock of population in the SR on 30 June 2025; 08/2025; dostupné 27.03.2026 z: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf_sprava_detail/6f0f5480-3014-44d9-a89c-cf3369dfef57/lut/p/z1/tZLNcolwFIWfpQuWIVcDBLpDpxWtdsY6VsmmAxh-ihCEFGqfvsHppjPV2kXZhEzOPfOdnGCGt5iVQZslgcxEGezV3mfWy5JO7dFo4AKM5gSms4fVoze-H07WJn7GDLOolJVMsS_CJkhRk6OsjFGQSw3Uj6gL5daWHDVHbRHDdqGy1ytVgyxadiACAwMZBg7BwW2E6EoJsRydjGPTdrbV1G2w_5V6s1vvEwdw5nPBTXPTpLxxPUMOGew5xMTpq63fnKWhlBLvgQXPHzFQM8yDBRkm_EOr8v-ZvZ49celHuDZCeFCSlXbsF6MF4lyDmTa9yHw9ip7NZq9Hg7MVbWKUvJ3ibf_0avKklWF3kWFDjq1KRbKbWNoQJZJSE_hliGxVYCax7zmtf5Wq-eYSIk1txpo0HWDngiR7LkeiUKDn0ZS0Sj670pcFYVNjiiPF3fEYOGrfMz5xr25-QRmaqHM/dz/d5/L2dBISevZ0FBIS9nQSEh/

[23] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Ocrevus a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 28950 – typ ZM – Ocrevus (okrelizumab). Dostupné 27.03.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28950>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

V priebehu hodnotenia vznikla potreba pre kvalifikovaný názor odborníka z klinickej praxe v súvislosti s predmetnou indikáciou. Z toho dôvodu sme prostredníctvom elektronickej komunikácie požiadali o konzultáciu viacerých klinických odborníkov:

1. Liečivo tegomil-fumarát má dokázaný bioekvivalentný efekt lieku dimetyl-fumarát. Preto by sme sa chceli spýtať, či predpokladáte, že tegomil-fumarát bude v klinickej praxi nahrádzať iba liečbu liečivom dimetyl-fumarát alebo by ste predpokladali, že bude nahrádzať aj liečivá interferón beta-1a, glatirameracetát, teriflunomid, fingolimod, ofatumumab, kladribín, okrelizumab a natalizumab?

Odpovede:

- prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN: Liek Riulvy (liečivo tegomil-fumarát) bude v klinickej praxi nahrádzať iba liečbu liečivom dimetyl-fumarát, ostatné menované liečivá - interferón beta-1a, glatirameracetát, teriflunomid, fingolimod, ofatumumab, kladribín, okrelizumab a natalizumab nahrádzať nebude, niektoré sú účinnejšie, niektoré menej účinné, pre ich použitie sa rozhoduje lekár na základe platnej indikácie a stavu pacienta.
- MUDr. Darina Slezáková, PhD.: V rámci účinnosti a bezpečnosti je ekvivalentný platformovému lieku- DMF a v žiadnom prípade sa nevyrovná vysokoúčinnnej liečbe. Nadradený je INF, GA.
- doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.: Liečivo tegomil-fumarát ako bioekvivalentný efekt lieku dimetyl-fumarát by mal mať menej gastrointestinálnych nežiadúcich účinkov. Pokiaľ by mal byť rovnako účinný ako dimetyl fumarát, tak by mal byť rovnocenný prvolíniovým liekom, alebo prvá línia plus, ako je dimetyl-fumarát, interferón beta-1a, glatirameracetát, teriflunomid, prípadne fingolimod a ponesimod. V porovnaní s druhou líniou, liekmi ako ofatumumab, kladribín, okrelizumab a natalizumab veľmi pravdepodobne nebude superiorný. Jeho skutočné miesto medzi liekmi budú reflektovať dáta z registrov a štúdie z reálneho života.
- MUDr. Slavomíra Kováčová, PhD.: K dispozícii máme liek dimethyl fumarát, ktorý je teraz dostupný ako generikum. Určite nebude nahrádzať preparáty ako ofatumumab, kladirbin, natalizumab, fingolimod, alebo iné S1P modulátory.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii nekomunikovali.