

Liečivo nipokalimab (Imaavy) na prídavnú liečbu generalizovanej myasténie gravis pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

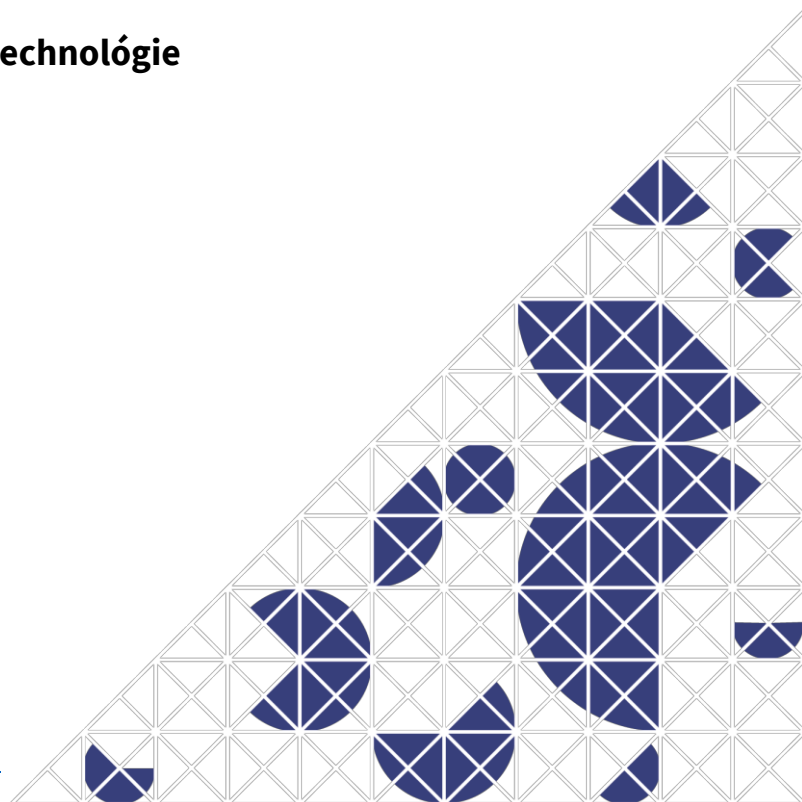
Číslo žiadosti:
38677, 38678

ATC skupina:
L04AL03

ŠÚKL kód:
2090F, 2091F

Publikované dňa:
15.07.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Imaavy v indikácii prídavnej liečby k štandardnej liečbe (z angl. standard of care, SOC) generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK), **pokiaľ**

- držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■■ € za balenie 300 mg a ■■■■■ € za balenie 1 200 mg, čo zodpovedá:
 - ■■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 822 € za balenie 300 mg
 - a
 - ■■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 258 € za balenie 1 200 mg.

Oproti požadovanej dôvernej úhrade DR vo výške ■■■■■ € za balenie 300 mg a ■■■■■ € za balenie 1 200 mg maximálna úhrada podľa NIHO predstavuje zľavu ■■■■■ %. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z.

- DR neupraví navrhované indikačné obmedzenie (IO) tak, aby bola hrazená liečba obmedzená na pacientov s gMG v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu, a aby bolo zhodnotenie odpovede na liečbu vykonané po 6 mesiacoch, pričom pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac.

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

Pozitívne odporúčanie NIHO podmieňuje zmenou IO. Navrhované zmeny v indikačnom obmedzení (zmena vyznačená podčiarknutím):

„Nipokalimab je hrazený dospelým a dospelievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba nesteroidnými imunosupresívami netolerovaná alebo kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a nesteroidnými imunosupresívami, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná alebo kontraindikovaná, alebo ak je liečba kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami netolerovaná alebo kontraindikovaná.

Zároveň odporúčame zvážiť doplnenie IO o pravidlo o ukončení liečby v súlade so znením IO komparátora – liekom Vyvgart¹:

- „Ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou, ak nastanú dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchranej terapie (IVIG, PLEX) v posledných 12 mesiacov počas liečby nipokalimabom.“

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

¹ IO lieku Soliris pravidlo pre ukončenie liečby nešpecifikuje.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie prejavujúce sa fluktuujúcou svalovou slabosťou a únavou. Pri generalizovanej myasténii gravis (gMG) môžu byť postihnuté bulbárne, končatinové aj dýchacie svaly. Závažný priebeh ochorenia môže viesť k myastenickej kríze s potrebou intenzívnej starostlivosti a podpory dýchania. Pacienti uvádzajú významné obmedzenie každodenného fungovania a kvality života, najmä v dôsledku porúch reči, prehltnutia, dýchania, svalovej slabosti a únavy. Základom liečby sú inhibítory acetylcholinesterázy (AChEI), kortikosteroidy a nesteroidné imunosupresíva (NSI). Pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách ochorenia sa v klinickej praxi uplatňuje cieľená liečba.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **NIPO + SOC** = nipokalimab v kombinácii so štandardnou liečbou
Liek Imaavy nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status), nemá podmienenú registráciu a nie je považovaný za liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
 - **ECU + SOC** = ekulizumab v kombinácii so štandardnou liečbou
 - **EFGA + SOC** = efgartigimod alfa v kombinácii so štandardnou liečbou

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **NIPO v kombinácii s SOC nepreukázal prínos v liečbe refraktérnej gMG voči relevantným komparátorom ECU + SOC a EFGA + SOC. Pre účely hodnotenia považujeme prínos prídavnej liečby NIPO v porovnaní s prídavnou liečbou ECU/EFGA za podobný.** Priame porovnanie NIPO + SOC s ECU + SOC alebo EFGA + SOC nie je dostupné. Klinický prínos NIPO v dospeljej populácii bol hodnotený na základe nepriameho porovnania (z angl. indirect treatment comparison; ITC) podľa Buchera cez spoločný komparátor PLA + SOC.
- **Mortalita:** Prínos NIPO v mortalite nie je preukázaný. Mortalita nebola v nepriamom porovnaní hodnotená.
- **Dotazník denných aktivít pri myasténii gravis (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL):**
 - Voči **EFGA** ukázalo nepriame porovnanie pre zmenu skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline, CFB) podľa jednotlivých časových bodov prevažne [REDACTED] výsledky pre NIPO. [REDACTED] NIPO bol pozorovaný len v 24. týždni. Ani pri analýze CFB MG-ADL podľa normalizovanej plochy pod krivkou (z angl. area under the curve, AUC) [REDACTED] NIPO voči EFGA.
 - Voči **ECU** boli výsledky pre CFB MG-ADL [REDACTED] pre NIPO vo všetkých hodnotených časových bodoch, avšak [REDACTED]. Ani pri analýze CFB MG-ADL podľa normalizovanej AUC [REDACTED] NIPO voči ECU.
- **Kvantitatívna škála myasténie gravis (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis, QMG):**
 - Voči **EFGA** ukázalo nepriame porovnanie pre CFB QMG skóre podľa jednotlivých časových bodov [REDACTED] výsledky. V 4. týždni bol pozorovaný [REDACTED] EFGA, zatiaľ čo v neskorších časových bodoch boli odhady často [REDACTED], konzistentne bez [REDACTED]. [REDACTED] pri analýze CFB QMG podľa normalizovanej AUC.
 - Voči **ECU** boli výsledky pre CFB QMG [REDACTED] pre NIPO vo všetkých hodnotených časových bodoch, pričom [REDACTED] bol pozorovaný len v 2. týždni. Ani pri analýze CFB QMG podľa normalizovanej AUC [REDACTED] NIPO voči ECU.

- **Kvalita života:** Komparatívny prínos NIPO v kvalite života voči ECU + SOC a EFGA + SOC nie je preukázaný. Ukazovatele kvality života neboli v nepriamom porovnaní hodnotené.
- **Bezpečnosť:** Komparatívna bezpečnosť NIPO voči relevantným komparátorom v dospeljej populácii bola hodnotená v bayesovskej sieťovej metaanalýze (z angl. network meta-analysis, NMA) pre výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti (z angl. adverse event, AE) a akejkoľvek závažnej nežiaducej udalosti (z angl. serious adverse event, SAE). Bezpečnostný profil NIPO považujeme voči relevantným komparátorom za podobný, hoci predpoklad podobnosti je spojený s neistotou.
 Pri výskyte akejkoľvek AE [REDACTED], pričom bodové odhady boli [REDACTED]:
 - NIPO voči EFGA: pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) [REDACTED]; 95 % interval kredibility (z angl. credible interval, CrI) [REDACTED].
 - NIPO voči ECU: OR [REDACTED]; 95 % CrI [REDACTED].
 Pri výskyte akejkoľvek SAE [REDACTED], pričom bodové odhady boli [REDACTED]:
 - NIPO voči ECU: OR [REDACTED]; 95 % CrI [REDACTED].
 - NIPO voči EFGA: OR [REDACTED]; 95 % CrI [REDACTED].
- **Pediatrická populácia:** Predpoklad podobného účinku u adolescentov a dospelých vychádza z porovnateľných sérových koncentrácií NIPO a z podobného vývoja celkových sérových hladín IgG medzi adolescentmi a dospelými. Tento predpoklad je však spojený s významnou neistotou, keďže nejde o priamy klinický ani komparatívny dôkaz.
- **Hlavnou limitáciou** dôkazu je absencia priameho porovnania NIPO + SOC voči relevantným komparátorom ECU + SOC a EFGA + SOC. Limitáciou ITC a NMA je heterogenita medzi zahrnutými klinickými štúdiami, najmä rozdiely v definícii refraktérnosti, charakteristikách pacientov (vrátane trvania ochorenia, východiskovej závažnosti podľa MG-ADL a QMG, liečebných režimov) a časových bodov hodnotenia odpovede. Externú validitu znižuje nesúlad medzi populáciami klinických štúdií a užšou definíciou refraktérnosti podľa navrhovaného IO, kedy do klinických štúdií boli zahrnutí pacienti v menej vážnom zdravotnom stave z pohľadu refraktérnosti. Populácia ITC bola navyše zúžená na AChR+ pacientov, preto výsledky nie sú priamo prenositeľné na pacientov s MuSK+ gMG. Zovšeobecnenie účinnosti na MuSK+ populáciu je založené najmä na mechanizme účinku NIPO a na skutočnosti, že v registračnej štúdii Vivacity-MG3 boli zahrnutí aj pacienti s MuSK+ gMG, hoci tvorili len menšiu časť populácie. Limitáciou je aj predpoklad podobnej účinnosti NIPO u adolescentov a dospelých pacientov založený najmä na PK/PD údajoch zo štúdie Vibrance-mg.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liečivo NIPO pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie 300 mg a [REDACTED] € za balenie 1 200 mg nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo liečivo NIPO:
 - voči EFGA inkrementálne náklady vo výške [REDACTED] €,
 - voči ECU inkrementálne náklady vo výške [REDACTED] €, resp. [REDACTED] €.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo NIPO voči komparátoru EFGA inkrementálne náklady vo výške [REDACTED] € a voči ECU vo výške [REDACTED] €.
- **Aby bol liek Imaavy nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] € za balenie 300 mg a [REDACTED] € za balenie 1 200 mg, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4 822 € za balenie 300 mg a zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 19 258 € za balenie 1 200 mg. Oproti požadovanej dôvernej úhrade DR vo výške [REDACTED] € za balenie 300 mg a [REDACTED] € za balenie 1 200 mg predstavuje uvedená úhrada zľavu [REDACTED] %.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je spôsob**

modelovania následnej liečby po ukončení cieľovej liečby NIPO, EFGA, alebo ECU. Ďalším zdrojom neistoty je spôsob modelovania času na liečbe cieľovou liečbou.

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR voči komparátorom EFGA a ECU. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy s nezverejneným vplyvom v časti 5.2.2 (zoraďené podľa poradia v texte):

- aktualizácia úhrady za liek Vyvgart podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku č. 305/2024 (voči EFGA [] € a voči ECU [] €),
- aktualizácia úhrady za liek Soliris podľa Dodatku č. 2 k zmluve o podmienkach úhrady lieku č. 109/2024 (voči EFGA [] € a voči ECU [] €),
- aktualizácia priemerného ročného počtu liečebných cyklov lieku Vyvgart podľa údajov zdravotných poisťovní (voči EFGA [] € a voči ECU [] €),
- úprava zloženia následnej liečby po ukončení NIPO z rozdelenia medzi EFGA a ECU na prechod na ECU z dôvodu odlišného mechanizmu účinku (voči EFGA [] € a voči ECU [] €).

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Imaavy (a zároveň hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia lieku do ZKL vo výške [] € a čistý dopad liečby liekom Imaavy vo výške [] €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou. Hlavnými zdrojmi neistoty sú odhad veľkosti cieľovej populácie, najmä podiel refraktérnych pacientov vhodných na cieľovú liečbu, predpokladaný nábeh penetrácie lieku Imaavy v populácii AChR+ a MuSK+ pacientov, samostatné modelovanie MuSK+ populácie za predpokladu, že neexistuje v súčasnosti vhodná liečba pre pacientov s MuSK+ a prenositeľnosť parametrov spotreby lieku, liečebnej odpovede a zotrvania na liečbe na NIHO modelovanú populáciu z celkovej populácie zo štúdie Vivacity-MG3.**

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO **podmieňuje** pozitívne odporúčanie zmenou IO tak, aby IO lieku Imaavy bolo v súlade s IO liekmi Soliris a Vyvgart. Za najdôležitejšie považujeme zjednotenie z pohľadu refraktérnosti. Pri širšom IO z pohľadu refraktérnosti by mohlo dôjsť k situácii, že ako komparátor by bola považovaná aj samotný SOC. Voči SOC však analýza nákladovej efektívnosti nebola vykonaná. Z titulu zameniteľnosti liekov Soliris, Vyvgart a Imaavy považujeme za adekvátne zjednotenie IO aj z pohľadu ostatných kritérií.
- NIHO zároveň **navrhuje zvážiť** doplnenie IO o pravidlo ukončenia liečby v súlade s IO lieku Vyvgart. Pravidlo ukončenia liečby môže predísť neefektívnemu využívaniu zdrojov a k skoršiemu ukončeniu hradenia už zlyhanej liečby. Nakoľko IO pre liek Soliris pravidlo pre ukončenie liečby nešpecifikuje, nepovažujeme za potrebné túto zmenu zahrnúť do podmienky pozitívneho odporúčania.

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 na nákladovo-inefektívne 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	6
Použité skratky	9
Časový priebeh hodnotenia	12
Informácie o dokumente	13
1. Predmet hodnotenia	14
1.1. Výskumné otázky	14
1.2. Inklúzne kritériá	14
2. Metóda	17
2.1. Výskumné podotázky	17
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	17
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	17
2.4. Metodické limitácie	18
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	20
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	20
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	23
3.3. Opis intervencie (B0001)	26
3.4. Registrácia technológií (A0020)	26
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	27
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	27
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	28
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	31
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	32
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	32
4.2. Výsledky účinnosti	41
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	47
4.4. Výsledky bezpečnosti	48
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	51
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	57
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	57
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	61
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	62
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	63
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	63
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
7.1. Etická analýza	68
7.2. Organizačné aspekty	69
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	70
7.4. Právne aspekty	71
8. Zdroje	72
9. Appendix	74
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	74
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	78
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	78
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	78
9.6. Komunikácia so zdravotnými poisťovňami	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	14
Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA	22
Tabuľka 3: Návrh DR oficiálnych cien a úhrad jednotlivých balení lieku Imaavy	27
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	33
Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	33

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC pre komparátory.....	35
Tabuľka 7: Prehľad základných charakteristík štúdií zaradených do ITC pre ukazovatele účinnosti.....	36
Tabuľka 8: Vstupné charakteristiky pacientov primárnej analýzy štúdie Vivacity-MG3.....	38
Tabuľka 9: Východiskové charakteristiky populácií v relevantných štúdiách zahrnutých do ITC	40
Tabuľka 10: AE hlásené v štúdii Vibrance-mg do 72. týždňa v pediatrickej populácii.....	50
Tabuľka 11: Súhrn bezpečnostného profilu liečby NIPO v štúdii Vibrance-mg počas aktívnej liečby a LTE fázy.....	50
Tabuľka 12: Výpočet váženého priemeru počtu cyklov Vyvgart/rok použitý v NIHO nastavení FEM.....	59
Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	61
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	62
Tabuľka 15: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	62
Tabuľka 16: Odvodenie počtu pacientov začínajúcich liečbu liekom Imaavy v NIHO nastavení.....	65
Tabuľka 17: Cieľová populácia a počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy podľa NIHO nastavenia	65
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	66
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	67
Tabuľka 20: Prehľad pacientov s gMG evidovaných v ZP Dôvera, ktorým bol od kategorizácie hrađený liek Vyvgart	81

Obrázky

Obrázok 1: Grafické porovnanie fungovania nervovosvalovej platničky u zdravého človeka a človeka s ochorením MG	21
Obrázok 2: Odporúčaný algoritmus manažmentu pacientov s myasténiou gravis (ABN, 2025)	23
Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie Vivacity-MG3	34
Obrázok 4: Dizajn klinickej štúdie Vibrance-mg	34
Obrázok 5: Inklúzne a exklúzne kritériá relevantnej kohorty štúdie Vibrance-mg.....	38
Obrázok 6: Vstupné charakteristiky pacientov štúdie Vibrance-mg.....	39
Obrázok 7: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL podľa jednotlivých časových bodov pri porovnaní NIPO s EFGA	41
Obrázok 8: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s EFGA	41
Obrázok 9: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL podľa jednotlivých časových bodov pri porovnaní NIPO s ECU	42
Obrázok 10: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s ECU.....	42
Obrázok 11: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG podľa viacerých časových bodov pri porovnaní NIPO s EFGA	43
Obrázok 12: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s EFGA	43
Obrázok 13: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote vo viacerých časových bodoch pri porovnaní NIPO s ECU.....	44
Obrázok 14: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s ECU.....	44
Obrázok 15: Porovnanie sérových koncentrácií NIPO po úvodnej dávke u adolescentov a dospelých – C_{max} (vľavo), C_{trough} (vpravo)	45
Obrázok 16: Porovnanie sérových koncentrácií NIPO v rovnovážnom stave u adolescentov a dospelých – C_{max} (vľavo), C_{trough} (vpravo)	45
Obrázok 17: Porovnanie individuálnych profilov celkových sérových hladín IgG v čase u adolescentov a dospelých	46
Obrázok 18: Priemerná zmena skóre MG-QoL-15r oproti východiskovej hodnote počas dvojito zaslepenej fázy štúdie Vivacity-MG3	46
Obrázok 19: Priemerná zmena indexu zdravotného stavu podľa EQ-5D-5L a skóre EQ-5D-5L VAS oproti východiskovej hodnote počas dvojito zaslepenej fázy štúdie Vivacity-MG3	47
Obrázok 20: NMA sieť pre hodnotenie bezpečnosti (AE, SAE) v populácii pacientov s AChR+ gMG	47

Obrázok 21: Výsledky NMA modelu fixných efektov pre výskyt akejkoľvek AE pri porovnaní NIPO s komparátormi ECU a EFGA v dospeljej populácii.....	48
Obrázok 22: Výsledky NMA modelu fixných efektov pre výskyt SAE pri porovnaní NIPO s komparátormi ECU a EFGA v dospeljej populácii.....	49

Použité skratky

ABN	Asociácia britských neurológov (z angl. Association of British Neurologists)
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ACh	Acetylcholín (z angl. acetylcholine)
AChE	Acetylcholinesteráza (z angl. acetylcholinesterase)
AChEI	Inhibítory acetylcholinesterázy (z angl. acetylcholinesterase inhibitors)
AChR	Acetylcholínový receptor (z angl. acetylcholine receptor)
AChR-Ab	Protilátky proti acetylcholínovému receptoru (z angl. acetylcholine receptor antibodies)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
anti-AChR	Protilátky proti acetylcholínovému receptoru
anti-FcRn	Protilátky proti neonatálnemu Fc receptoru
anti-MuSK	Protilátky proti svalovo špecifickej tyrozínkináze
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
AUC	Plocha pod krivkou (z angl. Area Under the Curve)
BIC	Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
BIM	Model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model)
BMI	Index telesnej hmotnosti (z angl. Body Mass Index)
C5	Proteín komplementu C5
C5a	Proteín komplementu C5a
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CFB	Zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. Change From Baseline)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimisation Analysis)
CMAP	Zložený svalový akčný potenciál (z angl. Compound Muscle Action Potential)
Cmax	Maximálna sérová koncentrácia (z angl. maximum concentration)
CrI	Interval kredibility (z angl. Credible Interval)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
Ctrough	Minimálna sérová koncentrácia pred ďalšou dávkou (z angl. trough concentration)
DIC	Informačné kritérium odchýlky (z angl. Deviance Information Criterion)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECU	Ekulizumab
EFGA	Efgartigimod alfa
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EPP	Potenciál koncovej platničky (z angl. end plate potential)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede (z angl. The EuroQol five-dimensions five-levels)
EÚ	Európska únia
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
FcRn	Neonatálny Fc receptor (z angl. neonatal Fc receptor)

gMG	Generalizovaná myasténia gravis
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HSI	Index zdravotného stavu (z angl. Health State Index)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IgA	Imunoglobulín A
IgE	Imunoglobulín E
IgG	Imunoglobulín G
IgG1	Imunoglobulín G1
IgM	Imunoglobulín M
IO	Indikačné obmedzenie
IS	Imunosupresíva
ITC	Nepriame porovnanie liečob (z angl. Indirect Treatment Comparison)
i.v.	Intravenózne
IVIg	Intravenózne imunoglobulín (z angl. Intravenous Immunoglobulin)
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
JMG	Juvenilná myasténia gravis (z angl. juvenile myasthenia gravis)
LDL	Lipoproteíny s nízkou hustotou (z angl. Low-Density Lipoprotein)
LRP4	Proteín 4 súvisiaci s receptorom pre lipoproteíny s nízkou hustotou (z angl. low-density lipoprotein receptor-related protein 4)
LTE	Dlhodobá predĺžená fáza (z angl. Long-Term Extension)
MAR	Chýbanie dát náhodne (z angl. Missing At Random)
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MG	Myasténia gravis
MG-ADL	Dotazník denných aktivít pri myasténii gravis (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)
MGFA	Americká nadácia pre myasténiu gravis (z angl. Myasthenia Gravis Foundation of America)
MG-QoL-15r	Dotazník kvality života pri myasténii gravis, revidovaná 15-položková verzia (z angl. Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised scale)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMRM	Zmiešaný model pre opakované merania (z angl. Mixed Model for Repeated Measurements)
MuSK	Svalovo špecifická tyrozínkináza (z angl. Muscle-Specific Kinase)
MuSK+	Pozitívni na protilátky proti svalovo špecifickej tyrozínkináze
MuSK-Ab+	Pozitívni na protilátky proti svalovo špecifickej tyrozínkináze
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIPO	Nipokalimab
NMA	Sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta-Analysis)
NMJ	Nervovosvalová platnička (z angl. neuromuscular junction)
NSI	Nesteroidné imunosupresíva
NÚ	Nežiaduce účinky
OLE	Otvorená predĺžená fáza (z angl. Open-Label Extension)
oMG	Okulárna myasténia gravis
OR	Pomer šancí (z angl. Odds Ratio)

ORL	Otorinolaryngológia
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Farmakodynamické ukazovatele (z angl. Pharmacodynamic)
PICOS	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele a dizajn štúdií (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design)
PK	Farmakokinetické ukazovatele (z angl. Pharmacokinetic)
PLA	Placebo
PLEX	Plazmaferéza, liečebná výmena plazmy (z angl. Plasma Exchange)
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
QMG	Kvantitatívna škála myasténie gravis (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
ROZA	Rozanolixizumab
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)
SAP	Plán štatistických analýz (z angl. Statistical Analysis Plan)
SF	Bezpečnostný faktor (z angl. safety factor)
SOC	Štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SR	Slovenská republika
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
ŠDTP	Štandardný diagnosticko-terapeutický postup
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ToT	Čas na liečbe (z angl. time on treatment)
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
VAS	Vizuálno-analógová stupnica (z angl. Visual Analogue Scale)
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	20.1.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	15.07.2026
Celkové trvanie hodnotenia	177 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Veronika Oravcová
Mgr. Katarína Bratka Gáliková
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: VO je prvou autorkou hodnotenia; KBG viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); IP viedol ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Ivan Martinka, 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

Oravcová V., Bratka Gáliková K., Piovarči I.: Liečivo nipokalimab (Imaavy) na prídavnú liečbu generalizovanej myasténie gravis pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK). Štandardné hodnotenie lieku číslo L228; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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)	
	Diagnóza: • Generalizovaná myasténia gravis (gMG) • MKCH-10²: G70.0 Populácia podľa EMA³: • Imaavy je indikovaný ako doplnok k štandardnej liečbe na liečbu generalizovanej myasténie gravis (gMG) dospelým a dospelievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase, MuSK). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Nipokalimab je hradený dospelým a dospelievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším ako prídavná terapia k štandardnej liečbe na liečbu generalizovanej myasténie gravis (gMG), ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase, MuSK). • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin a v Univerzitnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava a na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neurológ).
Intervencia (Intervention)	
	Nipokalimab (NIPO) + štandardná liečba (SOC) Liečivo nipokalimab (liek Imaavy): • Nipokalimab je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 špecificky zameraná na väzobné miesto IgG Fc na FcRn s vysokou špecifickosťou a vysokou afinitou pri neutrálnom (extracelulárnom) aj kyslom pH (intracelulárnom), čo vedie k zníženiu cirkulujúcich IgG vrátane autoprotiátok IgG bez ovplyvnenia iných imunoglobulínov (IgA, IgE alebo IgM). Nipokalimab nepreukázal žiadny klinicky relevantný vplyv na

² MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

³ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	cirkulujúce hladiny albumínu, ktorý sa viaže na inom mieste na FcRn. Autoprotilátky IgG sú základnou príčinou patogenézy MG. Autoprotilátky IgG zhoršujú neuromuskulárny prenos väzbou na AChR, MuSK alebo LRP4. - U dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov sa podáva intravenóznou infúziou v odporúčanej úvodnej jednorazovej dávke 30 mg/kg (počas 30 minút), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 15 mg/kg (počas 15 minút) podávaná každé 2 týždne. SOC pozostáva z kombinácií týchto liečiv: Inhibítory acetylcholinesterázy – pyridostigmin / neostigmin, používajú sa ako symptomatická liečba v prvej línii u všetkých pacientov. Kortikosteroidy – kortikosteroidné imunosupresíva, používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími nesteroidnými imunosupresívami. Nesteroidné imunosupresíva – používajú sa samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami: - Azatioprín - Cyklosporín - Cyklofosfamid - Mykofenolát mofetil - Metotrexát - Takrolimus
Komparátor (Comparator)	
	Ekulizumab (ECU) + SOC Efgartigimod alfa (EFGA) + SOC SOC: pozostáva z kombinácie liečiv vymenovaných vyššie
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita zmena skóre MG-ADL (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; každodenné činnosti pri MG) zmena skóre QMG (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis; kvantitatívne skóre pri MG) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - 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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i>

⁴ **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.

	• ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO liekov Rystiggo (L143) [1], Vyvgart (L47) [2], Ultomiris (ZHL124A) [19] a Zilbrysq (ZHL128) [18].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinického odborníka, dáta zdravotných poisťovní (ZP) a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenie zahraničnej HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcie CDA-AMC⁵.

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.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 24.03.2026.

⁵ [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

V rámci zapojenia odborníkov boli 24.03.2026 oslovení hlavný odborník MZ SR pre neurológiu, zástupcovia Slovenskej neurologickej spoločnosti, Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia, ako aj ďalší odborníci z klinickej praxe pre dospelú a pediatrickú populáciu. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník, neurológ z Neurologickej kliniky UNB a SZU, Univerzitnej nemocnice Bratislava – Ružinov, ktorý poskytol odborný vstup. Odborník nám odpovedal aj na ciele upresňujúce otázky formou emailu. Ostatní oslovení odborníci vstup do hodnotenia neposkytli.

Pacientska organizácia Belasý motýľ o. z. bola kontaktovaná 24.03.2026. Do hodnotenia sa však nezapojila. Vstup pacientskej organizácie do tohto hodnotenia sme neobdržali, preto sme pri opise pacientskej perspektívy vychádzali zo vstupu použitého v predchádzajúcom NIHO hodnotení lieku rozanolixizumab (Rystiggo) v indikácii generalizovanej myasténie gravis [1].

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníka nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

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

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

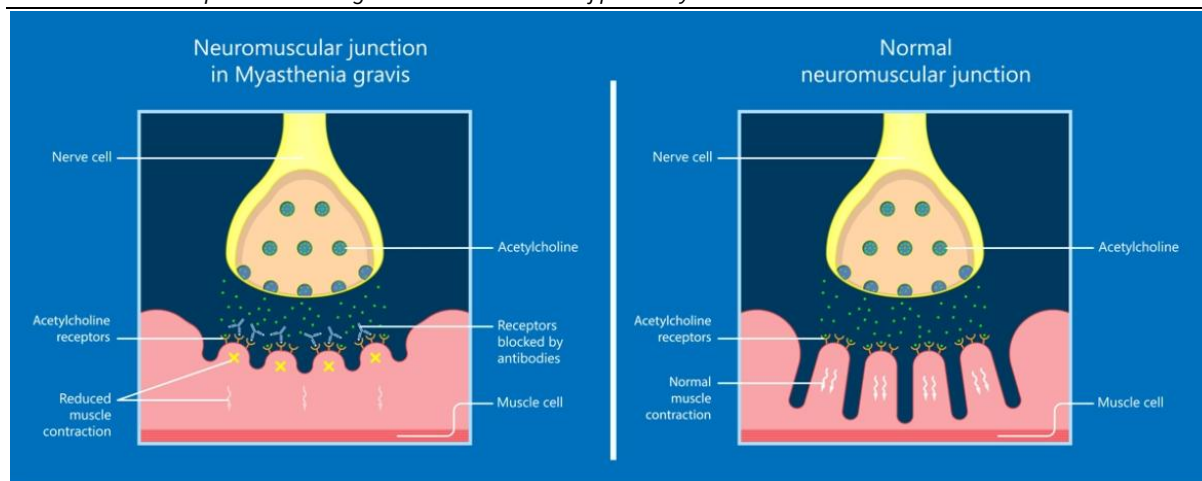
Ochorenie [1]

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

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

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

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



Zdroj: [1]

Rizikové faktory ochorenia [2]

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

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

Nepriaznivé prognostické faktory pre ďalší rozvoj ochorenia zahŕňajú:

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

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

Závažnosť a symptómy [1]

Postihnuté bývajú svaly:

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

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

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

Vstup pacientov:

Pacienti uvádzajú, že ochorenie MG má výrazný vplyv na kvalitu ich života. Pacienti ako prejavy ochorenia zmieňujú dvojité, rozmazané videnie, závraty, ťažkosti s očnými viečkami a svalmi na tvári, kvôli ochabnutým svalom na tvári nezrozumiteľná reč, neistý a zachrípnutý hlas, ťažkosti s prehĺtaním pri jedle, pití, pri slinách, problémy s dýchaním. Uvádzajú aj výraznú slabosť končatín, celkovú slabosť, problém prejsť aj na krátku vzdialenosť, problém pri starostlivosti o seba, pocit neustálej únavy, bolesti celého tela a z únavy časté boľenie hlavy. Uvedené prejavy spúšťajú u pacientov úzkosť a frustráciu, čo u niektorých vyvoláva depresiu [1].

Klasifikácia MG [1]

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

Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA

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

Zdroj: [1]

Z pohľadu vplyvu ochorenia MG na denné fungovanie pacienta sa hodnotí aj tzv. MG-ADL skóre – skóre pre každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living). Skóre MG-AGL je odvodené z 8-doménového dotazníka, ktorý hodnotí nasledujúce aspekty: rozprávanie, žuvanie, prehĺtanie, dýchanie, schopnosť čistiť si zuby alebo česať vlasy, schopnosť vstať zo stoličky, dvojité videnie a pokles očných viečok. Každá z otázok je hodnotená 0 – 3 bodmi, pričom 0 predstavuje normálnu schopnosť a 3 maximálne zhoršenie, čo dáva celkové skóre od 0 do 24 bodov. Vyššie skóre znamená väčšiu závažnosť ochorenia.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Liečba dospelých pacientov

Na Slovensku nie je schválený štandardný diagnosticko-terapeutický postup (ŠDTP) MZ SR pre predmetné ochorenie. Ako hlavný zdroj pre určenie algoritmu liečby dospeléj populácie považujeme odporúčania Asociácie britských neurológov (z angl. Association of British Neurologists, ABN) z roku 2015 [3] a ich aktualizáciu z roku 2025 [4] na liečbu MG, keďže ide o najaktuálnejšie identifikované odporúčania, ktoré už zohľadňujú aj novšie ciele liečby vrátane FcRn a komplementových inhibitorov. Odporúčania ABN (2025) pri pacientoch s MG odporúčajú nasledovnú liečbu (Obrázok 2). Pre kontext uvádzame, že v prípade MuSK+ MG ABN (2025) nerozlišuje okulárnu a generalizovanú formu, keďže pri tomto podtype je čisto okulárna forma zriedkavá a očné príznaky majú tendenciu rýchlo prechádzať do generalizovanej formy ochorenia. Deymeer (2020) [5] uvádza, že anti-MuSK protilátky sú veľmi zriedkavé u pacientov s dlhodobo pretrvávajúcimi čisto okulárnymi príznakmi.

Obrázok 2: Odporúčaný algoritmus manažmentu pacientov s myasténiou gravis (ABN, 2025)

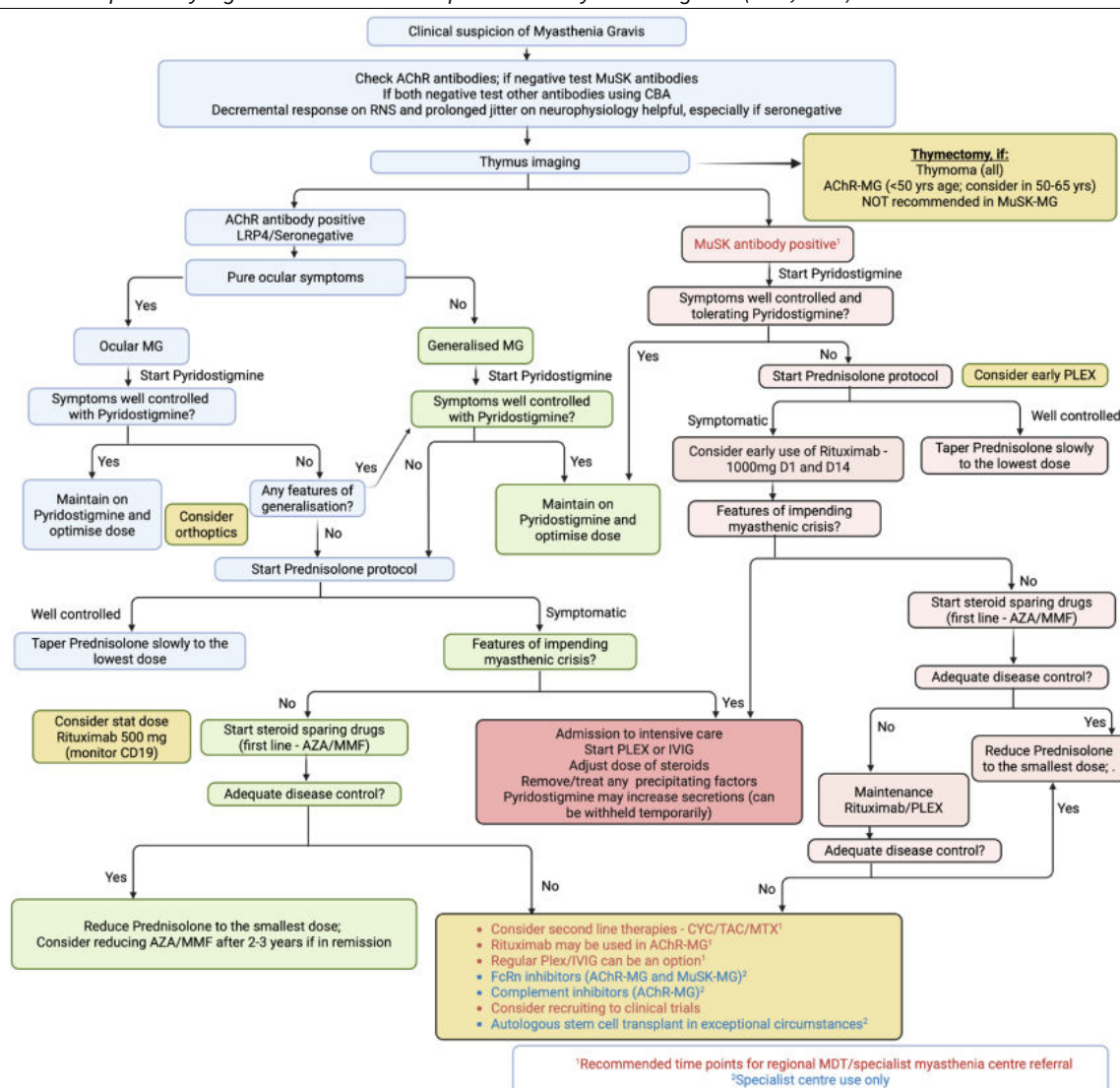


Figure 1 Suggested algorithm for management of myasthenia gravis. AChR, acetylcholine receptor; AZA, azathioprine; CBA, cell-based assay; CYC, ciclosporin; FcRn, neonatal Fc gamma receptor; IVIG, intravenous immunoglobulin; LRP4, lipoprotein receptor related protein 4; MDT, multidisciplinary team; MG, myasthenia gravis; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; PLEX, plasma exchange; RNS, repetitive nerve stimulation; TAC, tacrolimus.

Zdroj: [4]

U pacientov s okulárnou alebo miernou až stredne závažnou generalizovanou formou MG sa začína symptomatickou liečbou pyridostigmínom (AChEI). Odporúča sa začať dávkou 30 mg 3- až 4-krát denne a dávku postupne zvyšovať. Ak pacient zostáva symptomatický napriek maximálne tolerovanej dávke pyridostigmínu počas približne 4 až 6 týždňov, odporúča sa začať liečbu kortikosteroidmi (prednizolón).

Prednizolón sa nasadzuje v úvodnej dávke 5 až 10 mg denne a zvyšuje sa o 5 mg každé 3 až 5 dní do dosiahnutia zlepšenia, pričom počiatočná cieľová dávka je 20 mg/deň pri okulárnej MG (oMG) a 30 mg/deň pri gMG. Po dosiahnutí remisie alebo minimálnych prejavov sa dávka postupne znižuje na najnižšiu účinnú dávku. Cieľom je stabilná remisia pri dávke približne 5 mg/deň alebo menej.

Ak pacient potrebuje na udržanie remisie prednizolón vo vyššej dávke, má významné nežiaduce účinky kortikoterapie alebo ochorenie nie je dostatočne kontrolované, odporúča sa pridať nesteroidné imunosupresíva (z angl. non-steroidal immunosuppressive, NSI). Medzi najčastejšie používané lieky zaraďujú:

- **azatioprín:** začať dávkou 50 až 75 mg denne a počas 1 až 2 mesiacov zvyšovať na 2,5 mg/kg/deň,
- **mykofenolát mofetil:** začať 500 mg 2-krát denne, v priebehu 2 až 4 týždňov zvýšiť na 1000 mg 2-krát denne, prípadne až na 1500 mg 2-krát denne,
- **metotrexát:** začať 5 až 7,5 mg týždenne, zvyčajne zvyšovať na 15 až 25 mg týždenne podľa tolerancie a odpovede,
- **cyklosporín:** začať 25 mg 2-krát denne a zvyšovať o 50 mg každé 3 až 7 dní do dávky 2,5 mg/kg/deň,
- **takrolimus:** maximálna dávka 50 mikrogramov/kg/deň.

ABN zároveň uvádza, že azatioprín ostáva tradičným liekom prvej voľby. Mykofenolát mofetil je častou alternatívou a metotrexát ďalšou možnosťou.

Odporúčaný postup v nasledujúcich líniiach sa čiastočne líši podľa protilátkového statusu:

- Pri MuSK+ MG ABN upozorňuje na horšiu odpoveď alebo toleranciu voči pyridostigmínu a zdôrazňuje skoré zváženie rituximabu (pri symptomatickej MuSK+ MG je dávkovanie rituximabu 1000 mg v deň 1 a opakovane v deň 14). V prípade refraktérnosti sa odporúčajú inhibítory neonatálneho Fc receptora (z angl. neonatal Fc receptor, FcRn), konkrétne rozanolixizumab (ROZA) a nipokalimab (NIPO), ktoré sú vhodné pri AChR+ MG aj MuSK+ MG.
- Pri AChR+ MG sa v neskorších líniiach uplatňujú okrem FcRn blokátorov – konkrétne ROZA, NIPO a špecificky v prípade AChR+ aj efgartigimod alfa (EFGA) – aj komplementové inhibítory, a to ekulizumab (ECU) a ravulizumab podávané intravenózne a zilukoplan podávaný subkutánne.

Tieto novšie ciele liečby majú byť používané najmä u pacientov s vysoko aktívnym alebo na liečbu rezistentným ochorením, spravidla po zlyhaní alebo intolerancii aspoň dvoch NSI, a ich použitie má byť podľa ABN viazané na špecializované pracoviská a rozhodovanie v multidisciplinárnom tíme.

Pri hroziacej alebo rozvinutej myastenickej kríze sa odporúča urgentný nemocničný manažment vrátane monitorovania vitálnej kapacity, prijatia na intenzívnu starostlivosť pri respiračnom ohrození, podania intravenózneho imunoglobulínu (z angl. intravenous immunoglobulin, IVIg) alebo plazmaferézy, t. j. liečebnej výmeny plazmy s odstránením cirkulujúcich autoprotilátok (z angl. plasma exchange, PLEX), úpravy dávky kortikosteroidov a odstránenia faktorov vedúcich k zhoršeniu ochorenia. IVIg aj PLEX majú miesto aj ako záchranná alebo premostovacia liečba pri ťažších relapsoch a potrebe rýchleho nástupu účinku.

Niektoré ciele liečby vyžadujú špecifické opatrenia pred začatím liečby alebo počas nej. Pri komplementových inhibítoroch je uvádzaná povinnosť meningokokovej vakcinácie pred začatím liečby. Pri anti-FcRn liečbe sa odporúča vyšetrenie sérovej koncentrácie IgG. IVIg a FcRn monoklonové protilátky sa nemajú podávať súbežne, pričom po podaní IVIg je pred začatím anti-FcRn liečby potrebný odstup 4 týždňov.

Pri AChR+ MG sa má zároveň včas zvážiť tymektómia (chirurgické odstránenie týmusu). ABN ju odporúča u pacientov mladších ako 50 rokov, diskutovať ju odporúčajú u pacientov vo veku 50 až 65 rokov a pri tymóme (nádore týmusu) sa odporúča bez ohľadu na protilátkový status. Tymektómia sa naopak neodporúča pri MuSK-MG (s výnimkou tymómu).

Pediatrická populácia

Na Slovensku nie je schválený ŠDTP MZ SR pre pediatrickú populáciu s predmetným ochorením. Za kľúčový zdroj pre pediatrickú populáciu považujeme článok O'Connell et al. Management of Juvenile Myasthenia Gravis (2020) [6], ktorý sumarizuje postup liečby juvenilnej myastenie gravis (juvenile myasthenia gravis, JMG). JMG je definovaná ako myasténia gravis u pacientov mladších ako 18 rokov.

Liečbou prvej voľby pri symptomatickej JMG je pyridostigmín. Odporúča sa začať dávkou približne 0,5 až 1 mg/kg 3 až 4-krát denne s možnosťou postupného zvýšenia až na 1,5 mg/kg 5-krát denne, maximálne do 450 mg/deň. Slabá odpoveď na pyridostigmín alebo potreba jeho dlhodobého navyšovania bez dostatočného efektu je dôvodom na prehodnotenie liečby.

Ak sa dostatočná kontrola ochorenia nedosiahne symptomatickou liečbou, odporúča sa včasné zavedenie kortikoidov. Odporúčaný začiatkový režim je približne 0,5 mg/kg obdeň, s postupnou titráciou podľa klinickej odpovede až do maximálne 1,5 mg/kg obdeň alebo 1 mg/kg/deň. Cieľom liečby je dosiahnuť remisiu alebo minimálne prejavy ochorenia, následne vysadiť pyridostigmín a potom pomaly znižovať dávku kortikosteroidov na najnižšiu účinnú udržiavaciu dávku.

Steroidy šetriaca liečba sa zvažuje pri nedostatočnej odpovedi na kortikosteroidy, pri nemožnosti znížiť ich dávku na primeranú minimálnu účinnú úroveň alebo pri netolerovateľných nežiaducich účinkoch. Najčastejšie sa používajú azatioprín a mykofenolát mofetil. Azatioprín sa v praxi využíva najmä v kombinácii so steroidmi. Mykofenolát mofetil sa spravidla používa pri intolerancii alebo zlyhaní azatioprínu, pričom je potrebné zohľadniť jeho teratogénny potenciál, najmä u dievčat vo fertilnom veku. Ako ďalšie možnosti pri refraktérnych prípadoch sa uvádzajú takrolimus, rituximab, cyklosporín, cyklofosfamid, prípadne dlhodobé podávanie IVIg alebo PLEX.

Osobitné postavenie má MuSK+ JMG. Táto forma máva často akútnejší nástup, dominantné bulbárne príznaky a skoršie respiračné krízy. Odpoveď na pyridostigmín býva slabšia a dostupné dôkazy naznačujú lepšiu odpoveď na rituximab, preto sa pri MuSK+ JMG odporúča zvážiť rituximab ako druholíniovú imunosupresívnu liečbu.

Neidentifikovali sme odporúčania, ktoré by špecificky upravovali liečbu JMG cielenou biologickou liečbou. Vyššie uvedená publikácia O'Connell et al. z roku 2020 [6] tieto liečebné možnosti nezahŕňa, čo pravdepodobne súvisí s obdobím jej publikovania. Pri posudzovaní liečby refraktérnej formy JMG preto vychádzame z príslušných SPC jednotlivých liekov. Identifikovali sme, že podávanie v pediatrickej populácii umožňuje:

- SPC lieku Soliris (ECU) [7] – ECU je indikovaný aj u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov s refraktérnou AChR+ gMG.
- SPC lieku Imaavy (NIPO) [9] – NIPO je indikovaný na liečbu gMG dospievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším, ktorí sú AChR+ alebo MuSK+.

V prípade ostatných biologík príslušné SPC neumožňujú podávanie v prípade JMG.

Odporúčania pre pediatrickú populáciu v oblasti tymektómie a akútnej liečby IVIg/PLEX sú vo všeobecnosti podobné odporúčaniam pre dospelých, avšak je potrebné zohľadniť niektoré pediatrické špecifiká. Pri zvažovaní tymektómie treba brať do úvahy, že u mladších, najmä prepubertálnych detí, je vyššia pravdepodobnosť spontánnej remisie. Zároveň sa tymektómia neodporúča pri MuSK+ JMG a použitie PLEX môže byť u malých detí obmedzené pre technickú náročnosť výkonu a ťažšie zabezpečenie vhodného žilového vstupu.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa osloveného odborníka (časť 9) boli síce vypracované národné odporúčania Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti: Diagnostika a manažment pacienta s myasténiou gravis – odporúčania pre prax [8], tie však nemajú charakter záväzného štandardného postupu. V klinickej praxi sa preto vychádza najmä z medzinárodných odporúčaní a z odbornej praxe špecializovaných pracovísk. Neobdržali vstup od pediatrického neurológa, pričom oslovený odborník uviedol, že nemá skúsenosti s liečbou detských pacientov. Predpokladáme, že liečba dospievajúcich pacientov s gMG na Slovensku prebieha v súlade s medzinárodnou praxou.

Základom liečby gMG na Slovensku je podľa osloveného odborníka kombinácia AChEI a IS. V praxi sa používajú najmä pyridostigmin, kortikosteroidy a NSI, predovšetkým azatioprin, cyklosporín A a mykofenolát mofetil.

Pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách ochorenia sa v minulosti používal častejšie aj IVIg, avšak nejde o štandardnú dlhodobú liečbu. PLEX sa ako udržiavacia liečba v súčasnosti nepoužíva. Odborník zároveň uvádza, že pri aktuálnej dostupnosti biologickej liečby sa v praxi uprednostňujú cielené liečivá, najmä EFGA, ROZA a ECU, pričom IVIg sa využíva už len u malej časti pacientov, najmä z logistických dôvodov.

U pacientov s MuSK+ gMG sa používa rovnaký základ liečby ako pri iných formách gMG, teda AChEI, kortikosteroidy a NSI. Pri refraktérnej MuSK+ gMG oslovený odborník považuje za liek voľby najmä rituximab. Uvádza ako relevantnú možnosť aj ROZA. Podľa jeho odhadu tvorí MuSK+ gMG na Slovensku približne 2,5 % všetkých dospelých pacientov s gMG, pričom medzi refraktérnymi pacientmi je tento podiel vyšší (5 – 10 %).

Na základe dostupných zdrojov usudzujeme, že slovenská klinická prax je v základnom manažmente gMG v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, najmä v používaní pyridostigminu, kortikosteroidov a NSI. Rozdiel oproti staršej praxi predstavuje najmä väčšie využívanie cielej biologickej liečby u refraktérnych alebo vysoko aktívnych pacientov.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Hodnotená intervencia pozostáva z podávania NIPO v kombinácii s SOC, pričom SOC môže tvoriť rôzna kombinácia týchto liečebných možností:

- AChEI (pyridostigmin),
- Kortikosteroidy (prednizolónový analóg),
- NSI (azatioprin, mykofenolát mofetil, cyklosporín, cyklofosfamid, takrolimus, metotrexát),

Dávkovanie a spôsob podávania jednotlivých zložiek SoC uvádzame v časti 3.2.1.

NIPO:

Nipokalimab (NIPO) je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 špecificky zameraná na väzobné miesto IgG Fc na FcRn s vysokou špecifickosťou a vysokou afinitou pri neutrálnom (extracelulárnom) aj kyslom (intracelulárnom) pH, čo vedie k zníženiu cirkulujúcich IgG vrátane autoprotilátok IgG bez ovplyvnenia iných imunoglobulínov (IgA, IgE alebo IgM). Autoprotilátky IgG sú základnou príčinou patogenézy MG. Autoprotilátky IgG zhoršujú neuromuskulárny prenos väzbou na AChR, MuSK alebo LRP4 [9].

U dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov sa podáva intravenóznou infúziou v odporúčanej úvodnej jednorazovej dávke 30 mg/kg (počas 30 minút), po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 15 mg/kg (počas 15 minút) podávaná každé 2 týždne. Liek musí podávať zdravotnícky pracovník [9].

Dávkovací režim uvedený vo farmakoeconomickom rozbere (FER) lieku Imaavy je v súlade s dávkovaním podľa SPC.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Imaavy nemá v súčasnosti status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) a nemá podmienenú registráciu [10].

Presné znenie hodnotenej indikácie podľa SPC (časť 4.1):

„Imaavy je indikovaný ako doplnok k štandardnej liečbe na liečbu generalizovanej myasténie gravis (gMG) dospelým a dospievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholíinovému receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase, MuSK).“

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Imaavy nie je k dátumu spracovania hodnotenia zaradený v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) platnom v 07/2026, t. j. v SR nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii [11]. V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu daného lieku [12]. Neidentifikovali sme úhradu lieku Imaavy v rámci výnimkového režimu podľa § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. Imaavy nie je hrazený nad rámec kategorizácie zdravotnými poisťovňami (ZP) [13, 14, 15]. V dátach z účtu poistenca NCZI neevidujeme spotrebu lieku Imaavy za rok 2023 [16].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR žiada o úhradu lieku Imaavy z verejného zdravotného poistenia (VZP) vo forme koncentráту na infúzny roztok podávaného intravenóznou infúziou (i.v.) v 2 baleniach (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Návrh DR oficiálnych cien a úhrad jednotlivých balení lieku Imaavy

ŠÚKL	Názov lieku	Doplňok	Maximálna cena lieku vo verejnej lekárni	Dôverná úhrada za balenie	Zľava
2091F	Imaavy 185 mg/ml koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x6,5 ml/1200 mg (liek.inj.skl.)	19 257,50 €		
2090F	Imaavy 185 mg/ml koncentrát na infúzny roztok	con inf 1x1,62 ml/300 mg (liek.inj.skl.)	4 821,80 €		

Zdroj: [12]

DR navrhuje indikačné obmedzenie (IO) lieku Imaavy nasledovne:

„Nipokalimab je hrazený dospelým a dospievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším ako prídavná terapia k štandardnej liečbe na liečbu generalizovanej myasténie gravis (gMG), ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase, MuSK).“

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Identifikovali sme nasledujúce problematické aspekty týkajúce sa požadovaného IO:

- Navrhované IO je v súlade so znením indikácie v SPC. SPC neobmedzuje použitie lieku Imaavy len na refraktérnych pacientov a umožňuje jeho podávanie bez ohľadu na refraktérnosť. V predloženej žiadosti však vznikol nesúlad medzi takto široko definovanou cieľovou populáciou podľa požadovaného IO a voľbou relevantných komparátorov ECU a EFGA podľa DR, ktoré v slovenskej klinickej praxi a v aktuálnych podmienkach úhrady zodpovedajú skôr populácii refraktérnych pacientov. NIHO preto požiadalo DR o upresnenie zamýšľanej terapeutické pozície lieku Imaavy (viac v časti 9.5). DR vo svojej odpovedi uviedol, že pôvodne navrhované IO vychádzalo z inklúzy kritérií registračných štúdií a z konceptu tzv. vysokoaktívnej gMG, ktorý je širší než klasická refraktérnosť. Zároveň však DR súhlasil s úpravou IO tak, aby nebol spochybnený výber ECU a EFGA ako relevantných komparátorov, a deklaroval pripravenosť zúžiť cieľovú populáciu na refraktérnych pacientov. Tomu zodpovedajú aj závery Kanadskej agentúry pre lieky (z angl. Canada's Drug Agency, CDA), podľa ktorých sa NIPO bude používať skôr ako liečba druhej až tretej línie u pacientov nedostatočne kontrolovaných konvenčnou liečbou, nie ako liečba prvej línie [17, str. 19].

S cieľom zosúladiť navrhované IO s relevantnými komparátormi **podmieňujeme vyhovenie žiadosti úpravou požadovaného IO** o nasledovné:

- štádium MGFA II-IV, keďže táto populácia zodpovedá inklúznym kritériám štúdie Vivacity-MG3 a zároveň je v súlade s IO liekov ECU a EFGA,
- MG-ADL skóre ≥ 6 , keďže uvedená hodnota bola použitá ako inklúzne kritérium v štúdii Vivacity-MG3 a zodpovedá aj IO lieku ECU (v prípade EFGA je kritérium ≥ 5 v súlade s príslušnou štúdiou),
- podmienku refraktérnosti aj s konkrétnymi podmienkami pre stanovenie refraktérneho stavu,
- podmienku zhodnotenia odpovede na liečbu po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac.

Tiež **navrhujeme zvážiť** doplnenie pravidla o ukončení liečby v súlade s liekom Vyvgart, ktoré znie: „Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak nastanú dva a viac relapsov vedúcich k hospitalizácii spojenej s podaním záchrannej terapie (IVIg, PLEX) v posledných 12 mesiacov počas liečby efgartigimodom alfa.“

IO lieku Soliris pravidlo pre ukončenie liečby nešpecifikuje.

Celé znenie IO podľa NIHO (**zmeny, ktorými NIHO podmieňuje vyhovie žiadosti sú vyznačené tučným písmom, zmeny odporúčané na zváženie sú vyznačené podčiarknutím**):

*„Nipokalimab je hradený dospelým a dospelajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu **MGFA II-IV**, s **MG-ADL skóre ≥ 6** , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú **refraktérni** na konvenčnú terapiu. **Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:***

- **inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami, alebo**
- **inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba nesteroidnými imunosupresívami netolerovaná alebo kontraindikovaná, alebo**
- **inhibítormi AChE a nesteroidnými imunosupresívami, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná alebo kontraindikovaná, alebo**
- **ak je liečba kortikosteroidmi a nesteroidnými imunosupresívami netolerovaná alebo kontraindikovaná.**

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

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory v celkovej populácii z pohľadu požadovaného IO považujeme režimy ECU + SOC a EFGA + SOC v súlade s voľbou komparátorov podľa DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Dospelá populácia

Výber relevantných komparátorov vychádza z terapeutickú pozíciu hodnoteného liečiva, zo slovenskej klinickej praxe a z aktuálne dostupných hradených cieľných liečebných možností pre pacientov s refraktérnou gMG:

- Zamýšľanú terapeutickú pozíciu lieku Imaavy v populácii pacientov s refraktérnou formou gMG NIHO overilo v dodatočnej e-mailovej komunikácii s DR, nakoľko NIHO vnímal nesúlad medzi pôvodne navrhovaným IO a voľbou relevantných komparátorov zo strany DR. Pôvodne navrhované znenie IO implikovalo možnosť použitia NIPO ako prídavnej liečby k ľubovoľnej zložke SOC u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu, ale nie v stave refraktérnosti, čo považujeme za stav vyššej závažnosti ochorenia. Na druhú stranu predložené komparátory ECU + SOC a EFGA + SOC zodpovedali

populácii refraktérnych pacientov po zlyhaní na všetkých relevantných zložkách SOC. DR v odpovedi uviedol, že súhlasí s úpravou znenia IO pre Imaavy tak, aby nebol spochybnený výber ECU + SOC a EFGA + SOC ako relevantných komparátorov. NIHO preto za relevantnú populáciu tohto hodnotenia považuje refraktérnych pacientov v súlade s čím bol vykonaný aj výber komparátorov. V prípade, ak by DR trval na IO pre širšiu populáciu pacientov v menej závažnom zdravotnom stave, medzi komparátory by bolo potrebné zahrnúť aj liečebné alternatívy podávané v rámci SOC v neskorších líniiach. NIHO navrhované zmeny v IO diskutujeme v predchádzajúcej kapitole (0). Podrobná e-mailová komunikácia s DR je uvedená v časti 9.5.

- Podľa NIHO osloveného odborníka sa v súčasnosti pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách ochorenia v praxi uprednostňujú najmä ciele liečivá, konkrétne EFGA, ROZA⁶ a ECU, pričom IVIg sa využíva už len u malej časti pacientov a PLEX sa ako udržiavacia liečba nepoužíva.
- ECU + SOC a EFGA + SOC považujeme za relevantné komparátory v súlade s predchádzajúcimi NIHO hodnoteniami liečby refraktérnej gMG:
 - V hodnotení lieku Rystiggo (ROZA) [1] NIHO hodnotilo nákladovú efektívnosť voči komparátorom Soliris (ECU) + SOC a Vyvgart (EFGA) + SOC.
 - Rovnaké komparátory boli použité aj v hodnotení lieku Zilbrysq (zilukoplan) [18].
 - V indikácii refraktérnej gMG bola hodnotená aj ďalšia cieľná liečba – Ultomiris (ravulizumab) [19], pri ktorej boli ako relevantné komparátory posudzované ECU a EFGA. ECU má zároveň etablované miesto v slovenskej klinickej praxi u AChR+ pacientov.
- Lieky Ultomiris, Zilbrysq a spomínané Rystiggo nepovažujeme za relevantné komparátory, nakoľko v čase podania žiadosti lieku Imaavy, nebolo o zaradení týchto liekov vydané právoplatné rozhodnutie o ich zaradení do kategorizácie.

Pediatrická populácia

Pri pediatrickej populácii je situácia menej jednoznačná. Neobdržali sme vstup od odborníka so skúsenosťami v liečbe JMG. Odborník, ktorý pre NIHO dodal vstup, uviedol, že nemá skúsenosti s liečbou detí, pričom len doplnil, že pri refraktérnej forme v praxi nevidí zásadné rozdiely oproti dospelým, ale skôr by preferoval komplementové inhibítory.

Dostupné odporúčania a národné odporúčania pre prax [8] naznačujú, že pri refraktérnych stavoch v pediatrickej populácii sa pacienti nemajú ponechávať len na samotnej SOC, ale zvažujú sa IVIg, PLEX alebo biologická liečba. Zároveň podľa SPC lieku Soliris je ECU použiteľný aj v pediatrickej populácii [7], zatiaľ čo EFGA je pri gMG indikovaný len pre dospelých [20]. Aktuálne platné znenie IO lieku Soliris liečbu u pediatrických pacientov umožňuje [11]. Na základe uvedeného predpokladáme, že liečba JMG je v klinickej praxi na Slovensku podobná ako v prípade dospelých populácie, t. j. preferovaná je cieľná biologická liečba, s tým rozdielom, že v prípade potreby cieľnej biologickej liečby je preferenčne podávaný ECU. Predpoklad je však spojený s neistotou – nevieme vylúčiť, že v prípade refraktérnej JMG nemá z pohľadu komparátorov relevantné postavenie aj samotné podávanie SOC. Uvedenú neistotu čiastočne zmierňuje skutočnosť, že adolescenti predstavujú len malú podskupinu celej hodnotenej refraktérnej populácie. V rámci predmetnej populácie predpokladáme nízky podiel pediatrických pacientov a ešte nižší podiel pacientov liečených len samotnou SOC, t. j. menej ako 10 %. Samotnú SOC preto nepovažujeme za relevantný komparátor na úrovni celej hodnotenej populácie.

Osobitnú neistotu predstavuje podskupina pediatrických MuSK+ pacientov, u ktorých ECU nie je vhodným komparátorom a v praxi by prichádzala do úvahy skôr SOC. Ide však o úzku podskupinu pacientov, ktorá podľa nášho predpokladu nemení výber relevantných komparátorov na úrovni celej hodnotenej populácie.

ECU (Soliris)

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

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

- Úvodná fáza: 900 mg ECU podávaných každý týždeň počas prvých 4 týždňov.

⁶ Rozanolixizumab nebol v čase podania žiadosti DR o zaradenie lieku Imaavy do ZKL v predmetnej indikácii zaradený v ZKL (04/2026).

- Udržiavacia fáza: 1 200 mg ECU podávaných počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg ECU podávaných každých 14 ± 2 dní.

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

IO lieku Soliris [11]:

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

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

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

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne

EFGA (liek Vyvgart)

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

Odporúčaná dávka EFGA je 10 mg/kg ako 1-hodinová intravenózna infúzia, ktorá sa má podávať v cykloch raz týždenne počas 4 týždňov. Nasledujúce liečebné cykly sa majú aplikovať podľa zhodnotenia klinického stavu. Frekvencia liečebných cyklov sa môže u jednotlivých pacientov líšiť [20]. Dávkovanie uvedené vo FER pre EFGA je v súlade s dávkovaním v príslušnom SPC.

IO lieku Vyvgart [20]:

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

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

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

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

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory samostatné podávanie SOC, SOC + IVIg, rozanolixizumab, rituximab, ravulizumab, zilukoplan a PLEX.

SOC (v zložení AchEI / kortikosteroidov / NSI): Samotnú SOC nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže po úprave IO hodnotíme populáciu refraktérnych pacientov⁷. V takejto populácii samotná SOC nepredstavuje relevantný porovnávací režim, keďže ide práve o pacientov, u ktorých SOC nevedie k dostatočnej kontrole ochorenia. Tento záver je v súlade s odporúčaniami pre liečbu MG, podľa ktorých majú byť pri vysoko aktívnej alebo refraktérnej gMG po nedostatočnej odpovedi na konvenčnú liečbu zvažované ďalšie ciele liečebné možnosti, napr. inhibítory komplementu alebo modulátory FcRn. V súlade so závermi NIHO hodnotenia lieku Rystiggo [1] zároveň usudzujeme, že v čase hodnotenia lieku Imaavy nebude mať samotná SOC v populácii refraktérnej gMG dostatočné zastúpenie na zaradenie medzi komparačné režimy. DR vo FER pre liek Imaavy tiež predpokladá, že pri dostupnosti ECU a EFGA podiel samotnej SOC v klinickej praxi nepresahuje hranicu relevantnú pre zaradenie medzi komparátory [12]. Na základe Metodickkej príručky [21] by minimálne percentuálne zastúpenie pre SOC ako komparátor malo byť 20 %.

SOC + IVIg: Režim SOC + IVIg nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže podľa osloveného odborníka sa IVIg v súčasnosti používa už len u malej časti pacientov, približne do 5 %, a to najmä u tých, ktorí z logistických dôvodov nevedia dochádzať na podávanie biologickej liečby. Odborník zároveň uviedol, že pri aktuálnej dostupnosti biologickej liečby sa v praxi uprednostňujú najmä ciele liečivá a IVIg nepredstavuje štandardnú dlhodobú liečbu refraktérnej gMG. Tento záver je v súlade aj s predchádzajúcim NIHO hodnotením lieku Rystiggo [1]. Na základe Metodickkej príručky [21] by minimálne percentuálne zastúpenie pre SOC + IVIg ako komparátora malo byť minimálne 10 %.

ROZA, ravulizumab, zilukoplan (+ SOC): ROZA, ravulizumab a zilukoplan nepovažujeme za relevantné komparátory, keďže v čase podania žiadosti lieku Imaavy nebolo vydané právoplatné rozhodnutie o ich zaradení do ZKL. Pri výbere komparátorov vychádzame len z liečebných postupov, ktoré sú zaradené do ZKL v čase podania žiadosti. Tento prístup je v súlade s Metodickou príručkou [21]. Taktiež aj DR túto skutočnosť vo FER výslovne uvádza aj pre všetky tri uvedené liečivá.

Rituximab (+ SOC): Rituximab nepovažujeme za relevantný komparátor pre celú hodnotenú populáciu, keďže podľa osloveného odborníka má v slovenskej klinickej praxi miesto najmä u pacientov s refraktérnou MuSK+ gMG. Tento záver je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, podľa ktorých je rituximab vhodnou liečebnou možnosťou predovšetkým u pacientov s MuSK+ gMG s nedostatočnou odpoveďou na iniciálnu imunoterapiu [4]. Zároveň ide len o menšinovú podskupinu pacientov. Podľa osloveného odborníka tvorí MuSK+ gMG na Slovensku maximálne približne 2,5 % všetkých dospelých pacientov s gMG a približne 5 – 10 % refraktérnej gMG. Aj publikované údaje všeobecne uvádzajú, že MuSK+ MG predstavuje približne 5 – 8 % všetkých pacientov s MG [22]. Aj pri zohľadnení hornej hranice odborného odhadu ide teda o podskupinu, ktorá len hranične dosahuje 10 % zastúpenie, pričom nie všetci pacienti s refraktérnou MuSK+ gMG budú v klinickej praxi liečení rituximabom. Na základe Metodickkej príručky [21] preto rituximab nepovažujeme za relevantný komparátor pre celú hodnotenú populáciu, ale za liečebnú možnosť pre úzku podskupinu pacientov s refraktérnou MuSK+ gMG.

PLEX: PLEX nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže podľa osloveného odborníka sa ako udržiavacia liečba v súčasnosti nepoužíva. Tento záver je v súlade aj s predchádzajúcimi NIHO hodnoteniami liekov Vyvgart [2] a Rystiggo [1], podľa ktorých je použitie PLEX v slovenskej klinickej praxi obmedzené a nemá relevantné zastúpenie.

⁷ Ak by IO ostalo širšie a zahŕňalo aj pacientov pred zlyhaním všetkých zložiek SOC, samotná SOC by prichádzala do úvahy ako komparátor.

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?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 4, Tabuľka 5).

Dospelá populácia

Priame dôkazy o účinnosti NIPO pre populáciu dospelých pochádzajú z randomizovanej kontrolovanej štúdie (z angl. randomized controlled trial, RCT) **Vivacity-MG3**, ktorá porovnávala NIPO v kombinácii s SOC oproti placebo (PLA) v kombinácii s SOC. Keďže NIPO pre dospelú populáciu nebol priamo porovnávaný s relevantnými komparátormi hradenými na Slovensku, DR predložil nepriame porovnanie (z angl. indirect treatment comparison, ITC) s EFGA a ECU.

Pediatrická populácia

Podporný dôkaz pre adolescentnú populáciu pochádza zo štúdie **Vibrance-mg**, ktorá je otvorená, jednoramenná a bez komparátora. Štúdia je považovaná za podporný dôkaz preto, že neposkytuje samostatný komparatívny dôkaz účinnosti. Jej význam spočíva predovšetkým vo farmakokinetických (z angl. pharmacokinetic, PK) a farmakodynamických (z angl. pharmacodynamic, PD) ukazovateľoch, na základe ktorých Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency, EMA) podporila extrapoláciu účinnosti a bezpečnosti NIPO z dospelej na adolescentnú populáciu [23; str. 61].

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Populácia	Stav
NCT04951622	Vivacity-MG3	NIPO + SOC	PLA + SOC	153 77 : 76* NIPO : PLA	dospelí pacienti s gMG, pozitívni na protilátky proti AChR, MuSK alebo LRP4	ukončená dvojito zaslepená fáza; prebieha otvorená predĺžená fáza (OLE) **
NCT05265273	Vibrance-mg	NIPO + SOC	žiadny	8	dospievajúci pacienti vo veku 12 až <18 rokov s gMG, pozitívni na protilátky proti AChR alebo MuSK	prebieha ***

NIPO – nipokalimab, SOC – štandardná liečba, PLA – placebo, gMG – generalizovaná myasténia gravis, AChR – acetylcholinový receptor, MuSK – svalovo špecifická tyrozínkináza, LRP4 – receptor pre lipoproteíny s nízkou hustotou súvisiaci s proteínom 4;

* 153 pacientov predstavuje primárny analyzovaný súbor séropozitívnych pacientov, ktorí boli relevantní pre hodnotenie účinnosti; celkovo bolo v štúdií randomizovaných 199 pacientov bez ohľadu na protilátkový status, z ktorých 196 dostalo aspoň 1 dávku študovaného lieku

**predpokladaný dátum ukončenia OLE fázy štúdie: 03/2029;

*** predpokladaný dátum ukončenia štúdie: 07/2029

Zdroj: [24, 25, 26, 27, 28]

Tabuľka 5: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
Efficacy and Safety of Nipocalimab, Other Neonatal Fragment Crystallizable Receptor (FcRn) Inhibitors and Complement Component 5 Inhibitors for Patients with Generalised Myasthenia Gravis for HTA. Indirect Treatment Comparison (ITC) Report	NIPO + SOC vs. EFGA + SOC NIPO + SOC vs. ECU + SOC porovnané nepriamo cez PLA	nepublikované / predložené v rámci žiadosti 12/2025	DR	Príloha k FER – ITC Report

NIPO – nipokalimab, EFGA – efgartigimod alfa, ECU – ekulizumab, PLA – placebo, DR – držiteľ registrácie, FER – farmakoekonomický rozbor, ITC – nepriame porovnanie (z angl. indirect treatment comparison), FcRn – neonatálny Fc receptor (z angl. neonatal Fc receptor), HTA – Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)

Zdroj: [12, 29]

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia Vivacity-MG3 [24, 26, 27, 28]

Štúdia VIVACITY-MG3 je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy 3 s prebiehajúcou otvorenou predĺženou fázou (z angl. open-label extension, OLE). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na NIPO + SOC alebo PLA + SOC. Randomizácia bola centrálna, realizovaná cez interaktívny webový systém a bola stratifikovaná podľa statusu autoprotílátok, skóre MG-ADL v deň 1 (≤ 9 vs. > 9) a regiónu.

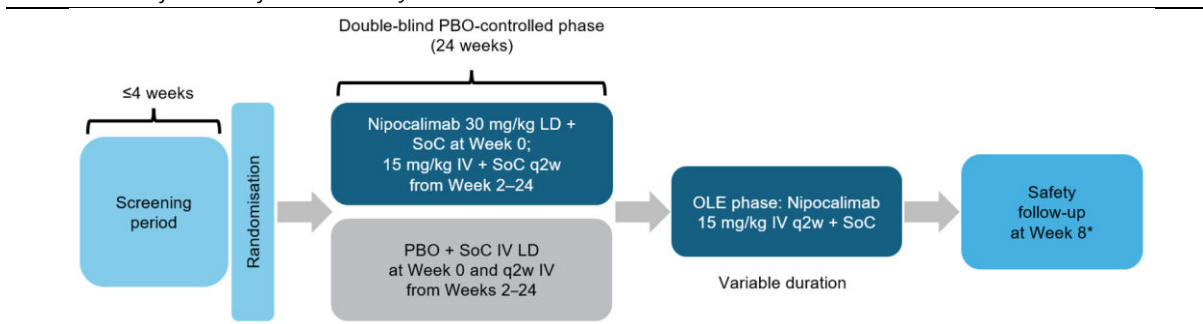
V dvojito zaslepenej fáze dostali pacienti NIPO v 0. týždni ako úvodnú dávku 30 mg/kg i.v., následne od 2. týždňa do 24. týždňa 15 mg/kg i.v. každé 2 týždne, alebo zodpovedajúce PLA, pričom v oboch ramenách boli NIPO aj PLA podávané súbežne s SOC. Po ukončení 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy mohli pacienti z oboch pôvodných ramien vstúpiť do OLE, v ktorej pokračovali na liečbe NIPO 15 mg/kg i.v. každé 2 týždne. Pacienti, ktorí počas dvojito zaslepenej fázy potrebovali záchrannú liečbu IVIg alebo PLEX, mohli po ukončení tejto liečby taktiež vstúpiť do OLE podľa uváženia skúšajúceho.

Primárna analýza účinnosti sa vykonala v primárnom analyzovanom súbore pacientov (t. j. v populácii 153 protilátkovo pozitívnych pacientov, teda pacientov pozitívnych na AChR, MuSK alebo protilátky proti proteínu 4 súvisiacemu s lipoproteínovým receptorom (z angl. low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)).

Obrázok 3 zobrazuje dizajn štúdie Vivacity-MG3.

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Janssen Research & Development, LLC, patriaca do skupiny Johnson & Johnson.

Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie Vivacity-MG3



Zdroj: [12]

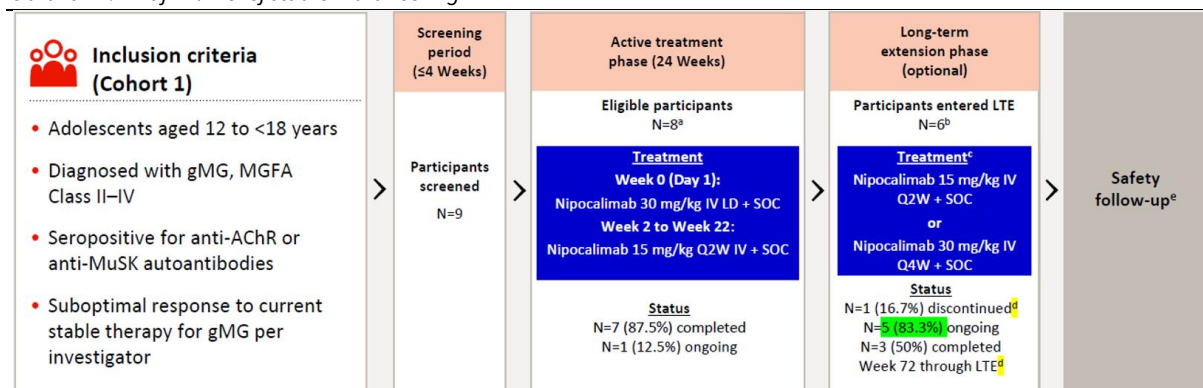
Štúdia Vibrance-mg [25, 30, 31]

Štúdia Vibrance-mg je globálna, multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia fázy II/III, ktorá hodnotí liečbu NIPO v kombinácii so SOC u detí a dospelých s gMG. Štúdia pozostávala zo skríningovej fázy trvajúcej najviac 4 týždne, z 24-týždňovej fázy aktívnej liečby a z voliteľnej dlhodobej predĺženej fázy (z angl. long-term extension, LTE). V kohorte dospelých sa NIPO podával v úvodnej dávke 30 mg/kg i.v. v 0. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 15 mg/kg každé 2 týždne. V LTE fáze bolo možné pokračovať v dávke 15 mg/kg každé 2 týždne alebo 30 mg/kg každé 4 týždne. Primárne ukazovatele sledovania zahŕňali PD účinok NIPO hodnotený prostredníctvom zmeny celkových sérových hladín IgG, bezpečnosť a PK parametre. Sekundárne ukazovatele zahŕňali zmenu skóre MG-ADL a QMG.

Obrázok 4 zobrazuje dizajn štúdie Vibrance-mg.

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Janssen Research & Development.

Obrázok 4: Dizajn klinickej štúdie Vibrance-mg



Zdroj: [12]

ITC [12, 29]

DR predložil samostatný ITC report z 12/2025, ktorého cieľom bolo vyhodnotiť komparatívnu účinnosť a bezpečnosť NIPO v porovnaní s ďalšími prídavnými liečbami pri gMG v situácii, keď nie sú dostupné priame porovnania z RCT

medzi NIPO a relevantnými komparátormi. Report vychádzal zo systematického prehľadu literatúry a z následného posúdenia uskutočniteľnosti nepriameho porovnania.

Pre ukazovatele účinnosti report zahŕňal párové ukotvené nepriame porovnania podľa Buchera a aj doplnkové Bayesovské nepriame porovnania. V tejto časti reportujeme výsledky Bucherových ITC pre účinnosť, keďže ide o hlavnú analytickú metódu predloženého reportu aj o prístup, ktorý prevzal DR. DR uvádza, že tento postup umožnil lepšie zosúladiť populáciu podľa protilátkového statusu, definíciu výsledkov, časové body hodnotenia a typ analýzy medzi štúdiou Vivacity-MG3 a jednotlivými komparačnými štúdiami. Doplnkové Bayesovské analýzy viedli vo všeobecnosti k podobným záverom ako základná analýza podľa Buchera, t. j. [REDACTED] medzi NIPO a komparátormi.

Do ITC boli zaradené štúdie Vivacity-MG3 pre NIPO, ADAPT [32] pre EFGA a REGAIN [33] pre ECU. Prehľad RCT zahrnutých do ITC sumarizuje Tabuľka 6. Prehľad základných charakteristík štúdií zaradených do ITC je sumarizovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

ITC pre ukazovatele účinnosti reportuje výsledky len pre populáciu AChR+, keďže medzi zahrnutými štúdiami bola prítomná heterogenita v zastúpení pacientov podľa statusu autoprotilátok. Kým štúdia REGAIN zahŕňala priamo len AChR+ pacientov, pri štúdiách Vivacity-MG3 a ADAPT boli pre potreby párových Bucherových porovnaní použité len AChR+ podskupiny.

Metodicky boli pre ukazovatele účinnosti použité 2 prístupy:

- Prístup založený na reportovaní účinnosti z viacerých časových bodov, ktorý umožňuje porovnať nástup účinku a jeho udržanie v čase.
- Prístup využívajúci normalizovanú plochu pod krivkou (z angl. area under the curve, AUC), ktorý vyjadruje kumulatívny účinok liečby v čase a zohľadňuje rozdielnu dĺžku sledovania aj odlišné dávkovacie stratégie kontinuálne podávanej a cyklickej liečby.
 - Pri porovnaní s ADAPT bola základná AUC analýza vykonaná do 24. týždňa a vzhľadom na výraznejší úbytok pacientov v štúdii ADAPT od 22. týždňa bola realizovaná aj senzitívna analýza do 20. týždňa.
 - Pri porovnaní s REGAIN bola AUC hodnotená do 26. týždňa.

Keďže komparačné štúdie používali odlišný spôsob reportovania výsledkov účinnosti (pozorované vs. modelované dáta), typ analýzy bol pri párových porovnaníach prispôbostený jednotlivým komparátorom. Štúdia ADAPT reportovala zmenu skóre MG-ADL a QMG ako pozorované hodnoty, zatiaľ čo štúdia REGAIN reportovala modelované hodnoty zo zmiešaného modelu pre opakované merania (z angl. mixed model for repeated measurements, MMRM). Pre štúdiu Vivacity-MG3 boli k dispozícii pozorované aj MMRM hodnoty, čo umožnilo zosúladiť typ analýzy s každou komparačnou štúdiou osobitne.

V porovnaní voči ECU reportujeme adjustované výsledky o východiskové hodnoty MG-ADL a QMG skóre, pretože pri ukazovateľoch účinnosti boli medzi štúdiou Vivacity-MG3 a komparačnou štúdiou zistené významné rozdiely v ich východiskových hodnotách. Adjustované porovnania považujeme za vhodnejšie, keďže tieto rozdiely zohľadňujú a poskytujú presnejšie a relevantnejšie porovnanie účinku.

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií, ktoré boli zahrnuté v ITC pre komparátory

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03669588	ADAPT	EFGA + SOC	PLA + SOC	167	ukončená
NCT01997229	REGAIN	ECU + SOC	PLA + SOC	125	ukončená

EFGA – efgartigimod alfa, ECU – ekulizumab, PLA – placebo, SOC – štandardná liečba

Zdroj: [32, 33]

Tabuľka 7: Prehľad základných charakteristík štúdií zaradených do ITC pre ukazovatele účinnosti

	Vivacity-MG3	ADAPT	REGAIN
Populácia	bez obmedzenia podľa sérotypu	bez obmedzenia podľa sérotypu	AChR+
Intervencia	NIPO	EFGA	ECU
Dizajn štúdie	PLA kontrolovaná, dvojito zaslepená, paralelná, multicentrická štúdia fázy 3	PLA kontrolovaná, dvojito zaslepená, paralelná, multicentrická štúdia fázy 3	PLA kontrolovaná, dvojito zaslepená, paralelná, multicentrická štúdia fázy 3
Dĺžka sledovania	24 týždňov	26 týždňov	26 týždňov
Veľkosť vzorky	153	167	125
Povolená súbežná SOC	AChEI, kortikosteroidy, NSI	AChEI, kortikosteroidy, NSI	AChEI, kortikosteroidy, NSI
Primárny ukazovateľ	priemerná zmena skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote v 22., 23. a 24. týždni	podiel respondérov podľa MG-ADL po 9 týždňoch od prvého podania intervencie, t. j. po 1 liečebnom cykle (AChR+ podskupina)	zmena skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote v 26. týždni

Zdroj: [27, 32, 33]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [28, 29]

Mortalita nebola sledovaná ako samostatný preddefinovaný ukazovateľ účinnosti. Ukazovateľ mortality nebol hodnotený ani v nepriamom porovnaní.

Morbidita [28, 29]

MG-ADL (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) je pacientom reportovaný dotazník pozostávajúci z 8 položiek (rozprávanie, žuvanie, prehĺtanie, dýchanie, schopnosť čistiť si zuby alebo česať vlasy, schopnosť vstať zo stoličky, dvojité videnie a pokles očných viečok). Každá z položiek je hodnotená 0 – 3 bodmi, pričom 0 predstavuje normálnu schopnosť a 3 maximálne zhoršenie, čo dáva celkové skóre od 0 do 24 bodov. Vyššie skóre znamená väčšie postihnutie. Hodnoteným ukazovateľom bola zmena skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline, CFB), pričom východisková hodnota bola definovaná ako priemer celkového skóre pri skríningu a v deň 1.

QMG (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis) je klinikom hodnotená škála pozostávajúca z 13 položiek zameraných na hodnotenie svalovej sily a funkčnej kapacity pacienta s MG. Celkové skóre sa pohybuje v rozsahu 0 až 39 bodov, pričom vyššie skóre znamená väčšiu závažnosť ochorenia. Hodnoteným ukazovateľom bola zmena QMG skóre oproti východiskovej hodnote – CFB.

Podporné PK a PD ukazovatele pre extrapoláciu účinnosti u adolescentov [23, 30]

- **PK ukazovatele** opisujú expozíciu liečivu, teda aké sérové koncentrácie NIPO sa dosahujú po jeho podaní. V rámci porovnania adolescentov a dospelých boli hodnotené najmä:
 - **maximálna sérová koncentrácia lieku po podaní dávky (z angl. maximum observed serum concentration, C_{max}):**
 - C_{max} po úvodnej dávke,
 - C_{max} v rovnovážnom stave po opakovanom podávaní,
 - **minimálna sérová koncentrácia lieku tesne pred podaním ďalšej dávky (z angl. trough serum concentration, C_{trough}).**
- **PD ukazovatele** opisujú účinok liečiva v organizme. Pri NIPO bol za hlavný PD ukazovateľ považovaný vývoj celkových sérových hladín IgG v čase, keďže mechanizmus účinku NIPO spočíva v blokáde neonatálneho Fc receptora a následnom znížení cirkulujúcich hladín IgG vrátane patogénnych autoprotilátok.

Kvalita života [28, 29]

MG-QoL-15r (z angl. Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised) je 15-položkový dotazník na hodnotenie kvality života súvisiacej s MG. Hodnotí, do akej miery ochorenie obmedzuje pacienta v každodennom živote. Jednotlivé položky pacient hodnotí na 3-bodovej škále (0 = vôbec nie, 1 = trochu, 2 = veľmi) s referenčným obdobím počas posledných niekoľkých týždňov. Celkové skóre predstavuje súčet 15 položiek a pohybuje sa v rozsahu 0 až 30 bodov. Ak chýba odpoveď na niektorú položku, celkové skóre sa považuje za chýbajúce. Vyššie skóre znamená väčšie obmedzenie a horšiu kvalitu života. Vo Vivacity-MG3 bola hodnotená priemerná zmena celkového skóre MG-QoL-15r oproti východiskovej hodnote za 22. a 24. týždeň dvojito zaslepenej fázy. Tento ukazovateľ bol v štatistickom pláne analýz (z angl. statistical analysis plan, SAP) zaradený medzi sekundárne ukazovatele.

EQ-5D-5L (z angl. EuroQol 5 Dimensions 5 Levels) je štandardizovaný dotazník na hodnotenie zdravotného stavu, ktorý pacient spravidla vyplní sám. Pozostáva z 5 domén: mobilita, sebaobsluha, bežné denné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia. Každá doména má 5 úrovní závažnosti, od 1 = bez problémov po 5 = extrémne problémy. Súčasťou dotazníka je aj vizuálno-analógová škála (z angl. visual analogue scale, VAS), na ktorej pacient hodnotí svoj celkový zdravotný stav od 0 = najhorší predstaviteľný zdravotný stav po 100 = najlepší predstaviteľný zdravotný stav. Vo Vivacity-MG3 sa zmeny oproti východiskovej hodnote hodnotili pre index zdravotného stavu (z angl. health state index, HSI) aj pre VAS v jednotlivých časových bodoch po začiatku liečby. V SAP boli tieto ukazovatele zaradené medzi podporné sekundárne ukazovatele, nie medzi kľúčové sekundárne ukazovatele.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá [28]

Vivacity-MG3

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti vo veku ≥ 18 rokov s gMG klasifikovanou podľa MGFA ako trieda IIa až IVb, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na stabilnú SOC alebo prerušili liečbu kortikosteroidmi a / alebo imunosupresívami / imunomodulátormi vrátane ECU alebo iných nových schválených imunitných liečiv aspoň 4 týždne pred skrúingom z dôvodu intolerancie alebo nedostatočnej účinnosti. Zároveň bolo podmienkou aj skóre MG-ADL ≥ 6 pri vstupnom vyšetrení aj na začiatku liečby. Do štúdie mohli byť zaradení séropozitívni pacienti s protilátkami proti AChR, MuSK alebo LRP4, ako aj séronegatívni pacienti. Primárna účinnosť populácia však zahŕňala iba pacientov pozitívnych na protilátky proti AChR, MuSK alebo LRP4.

Stabilná SOC bola podľa protokolu definovaná ako jedna z nasledujúcich:

- stabilná dávka AChEI aspoň 2 týždne pred skrúingom,
- stabilná dávka a režim glukokortikosteroidov aspoň 4 týždne pred začiatkom liečby alebo
- stabilná dávka a režim NSI aspoň 6 mesiacov, pričom dávka musela byť stabilná aspoň 3 mesiace pred začiatkom liečby.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s podaním rituximabu v posledných 6 mesiacoch, IVIg, PLEX alebo imunoabsorpcie v posledných 6 týždňoch a pacienti aktuálne liečení inhibítorom C5 alebo FcRn blokátorom.

Vibrance-mg

Inklúzne a exklúzne kritériá relevantnej kohorty štúdie Vibrance-mg sumarizuje Obrázok 5.

Obrázok 5: Inklúzne a exklúzne kritériá relevantnej kohorty štúdie Vibrance-mg

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
- Patients between the age of 2 and <18 years - Diagnosis of gMG MGFA Class II a/b, III a/b, or IV a/b at screening with insufficient response to ongoing, stable SOC therapy - Positive serologic test for anti-AChR or anti-MuSK pathogenic antibodies at screening - Use of herbal, naturopathic, traditional Chinese remedies, ayurvedic or nutritional supplements or medical marijuana (with a prescription) were allowed based on Investigator's discretion and remains at a stable dose throughout the study - Sufficient venous access - Body weight and BMI between 5th and 95th percentile for age and sex - Negative β-hCG at screening and negative urine pregnancy test at day 1 prior to administration of study intervention in females	- History of severe and/or uncontrolled liver, GI, renal, pulmonary, CV, psychiatric, neurological or musculoskeletal disorder or any other medical disorder(s), including laboratory abnormalities - Confirmed or suspected clinical immunodeficiency syndrome not related to treatment of gMG, or family history of congenital or hereditary immunodeficiency unless confirmed absent - Thymectomy ≤ 12 months prior to screening, or thymectomy is planned during study - Known severe immediate hypersensitivity reaction, such as anaphylaxis to therapeutic proteins (eg, monoclonal antibodies) - Myocardial infarction, unstable ischemic heart disease, or stroke ≤ 12 weeks of screening

Zdroj: [31]

Nepriame porovnanie [29]

Do ITC boli zaradené klinické štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť liečby u pacientov s gMG. Predložené ITC nešpecifikuje konkrétne inklúzne/exklúzne kritériá týkajúce sa špecifického nálezu protilátok, definície refraktérnosti a zdravotného stavu pacientov vstupujúcich do štúdie.

Opis populácie

Vivacity-MG3 [26, 27]

Vstupné charakteristiky primárneho analyzovaného súboru pacientov štúdie Vivacity-MG3 sumarizuje Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Vstupné charakteristiky pacientov primárnej analýzy štúdie Vivacity-MG3

	PLA + SOC (n = 76)	Imaavy + SOC (n = 77)	Spolu (n = 153)
Vek (roky)			
Priemer (SD) ⁸	52,3 (16,37)	52,5 (15,66)	52,4 (15,97)
Medián	51,5	53	52
Rozpätie	(20; 81)	(20; 81)	(20; 81)
≥ 18 -44, n (%)	30 (39,5)	21 (27,3)	51 (33,3)
≥ 45 -64, n (%)	27 (35,5)	38 (49,4)	65 (42,5)
≥ 65 -74, n (%)	9 (11,8)	12 (15,6)	21 (13,7)
≥ 75 , n (%)	10 (13,2)	6 (7,8)	16 (10,5)
Pohlavie, n (%)			
Ženy	42 (55,3)	50 (64,9)	92 (60,1)
Muži	34 (44,7)	27 (35,1)	61 (39,9)
Rasa, n (%)			
Američania	0	1 (1,3)	1 (0,7)
Ázijská	25 (32,9)	24 (31,2)	49 (32,0)
Afroameričania	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)
Biela/kaukazská	47 (61,8)	49 (63,6)	96 (62,7)
Neuvedené	3 (3,9)	2 (2,6)	5 (3,3)
MG-ADL celkové skóre			
Priemer (SD)	9,0 (1,97)	9,4 (2,73)	9,2 (2,38)
Medián	9,0	8,5	8,5

⁸ SD – štandardná odchýlka (z angl. *standard deviation*)

Rozpätie	(6; 13)	(6; 18)	(6; 18)
≤ 9, n (%)	45 (59,2)	48 (62,3)	93 (60,8)
> 9, n (%)	31 (40,8)	29 (37,7)	60 (39,2)
Trvanie MG (roky)^a			
Priemer (SD)	8,9 (8,13)	6,9 (7,44)	7,9 (7,83)
Medián	7,0	5,0	6,0
Rozpätie	(0; 37)	(0; 38)	(0; 38)
Autoprotilátky pri skríningu, n (%)			
Séropozitívni	76 (100,0)	77 (100,0)	153 (100,0)
Anti-AChR pozitívni	71 (93,4)	63 (81,8)	134 (87,6)
Anti-MuSK pozitívni	4 (5,3)	12 (15,6)	16 (10,5)
Anti-LRP4 pozitívni	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)
Trieda podľa MGFA klasifikácie, n (%)			
I	0	1 (1,3)	1 (0,7)
IIa	10 (13,2)	7 (9,1)	17 (11,1)
IIb	10 (13,2)	11 (14,3)	21 (13,7)
IIIa	29 (38,2)	34 (44,2)	63 (41,2)
IIIb	15 (19,7)	17 (22,1)	32 (20,9)
IVa	10 (13,2)	3 (3,9)	13 (8,5)
IVb	2 (2,6)	4 (5,2)	6 (3,9)
Štandardná liečba, n (%)			
Inhibítory acetylcholinesterázy	66 (86,8)	64 (83,1)	130 (85)
Kortikosteroidy	54 (71,0)	47 (61,0)	101 (66,0)
Nesteroidné imunosupresíva	41 (53,9)	41 (53,2)	82 (53,6)

Zdroj: [12]

Vibrance-mg [30]

Východiskové charakteristiky pacientov v relevantnej adolescentnej kohorte sumarizuje Obrázok 6.

Obrázok 6: Vstupné charakteristiky pacientov štúdie Vibrance-mg

Characteristics	Cohort 1 (N=8)	Characteristics	Cohort 1 (N=8)
Age, years	13.5 (12–16)	Baseline MG-ADL total score, median (IQR)	3.5 (3.0–5.0)
Sex, Female, n (%)	7 (87.5)	Autoantibody type, anti-AChR+, n (%)	8 (100.0)
Race, n (%)		Baseline QMG total score, median (IQR)	14.3 (10.5–15.8)
Asian	5 (62.5)	Age at onset of MG, years	10.5 (0.5–13.4)
Black or African American	1 (12.5)	Baseline MGFA Clinical Classification, n (%)	
Unknown	2 (25.0)	IIa	4 (50.0)
Ethnicity, n (%)		IIIa	3 (37.5)
Hispanic or Latino	1 (12.5)	IIIb	1 (12.5)
Not Hispanic or Latino	6 (75.0)	Participants with ≥1 concomitant MG medications, n (%)	8 (100.0)
Unknown	1 (12.5)	Immunosuppressants	6 (85.7)
Weight, kg	43.1 (30.9–95.5)	Corticosteroids for systemic use	5 (71.4)
BMI, kg/m ²	18.5 (15.9–37.2)	Other nervous system drugs ^a	3 (42.9)
Duration of MG, years	3.6 (0.8–11.5)		

Zdroj: [12]

Nepriame porovnanie [17]

Východiskové charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých do ITC sumarizuje Tabuľka 9.

Kým štúdia REGAIN zahŕňala priamo pacientov s AChR+ gMG, pri štúdiách Vivacity-MG3 a ADAPT boli pre potreby Bucherovho porovnania použité AChR+ podskupiny.

Tabuľka 9: Východiskové charakteristiky populácií v relevantných štúdiách zahrnutých do ITC

	Vivacity-MG3 NIPO: celková populácia (AChR+ / MuSK+)	Vivacity-MG3 NIPO: obmedzená populácia (len AChR+)	ADAPT EFGA: obmedzená populácia (len AChR+)	REGAIN ECU
AChR+ (%)				
MuSK+ (%)				
Trvanie gMG (priemer, roky)				
Pohlavie (ženy %; muži %)				
Geografický región (Severná Amerika %; zvyšok sveta %)				
Užívanie kortikosteroidov pri východiskovom vyšetrení (áno, %)				
Užívanie NSI pri východiskovom vyšetrení (áno, %)				
Východiskové skóre MG- ADL (priemer)				
Východiskové skóre QMG (priemer)				
MGFA trieda III (áno, %)				
MGFA trieda IV (áno, %)				
Východisková hmotnosť (≥100 kg %; <100 kg %)				
Biela rasa (%)				
Vek (≥65 rokov %; <65 rokov %)				

AChR – acetylcholinový receptor, MuSK – svalovo špecifická tyrozínkináza, gMG – generalizovaná myasténia gravis, MG-ADL – škála hodnotenia denných aktivít pri myasténii gravis, QMG – kvantitatívne skóre pri myasténii gravis, MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America, NSI – nesteroidné imunosupresíva, NIPO – nipokalimab, EFGA – efgartigimod alfa, ECU – ekulizumab

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ITC reportu, ktorý bol dodaný DR [29]

4.1.4 Čas analýzy dát

Vivacity-MG3

Finálna analýza ukazovateľov účinnosti klinickej štúdie Vivacity-MG3 bola vykonaná po 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy publikovanej v roku 2025. Zaslepená fáza štúdie Vivacity-MG3 je ukončená, pričom jej fáza OLE naďalej prebieha [27].

ADAPT

Vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti bolo vykonané po 9 týždňoch od prvého podania intervencie, t. j. po 1 liečebnom cykle. Celkové trvanie klinickej štúdie ADAPT bolo 26 týždňov, po ktorých nasledovala fáza OLE pod názvom ADAPT+ [32].

REGAIN

Vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti bolo vykonané po 26 týždňoch od prvého podania intervencie, pričom 26 týždňov bolo celkové trvanie klinickej štúdie REGAIN [33].

Vibrance-mg

Vyhodnotenie dostupných dát zo štúdie Vibrance-mg bolo vykonané po 24-týždňovej otvorenej aktívnej liečebnej fáze. Štúdia naďalej prebieha [31].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

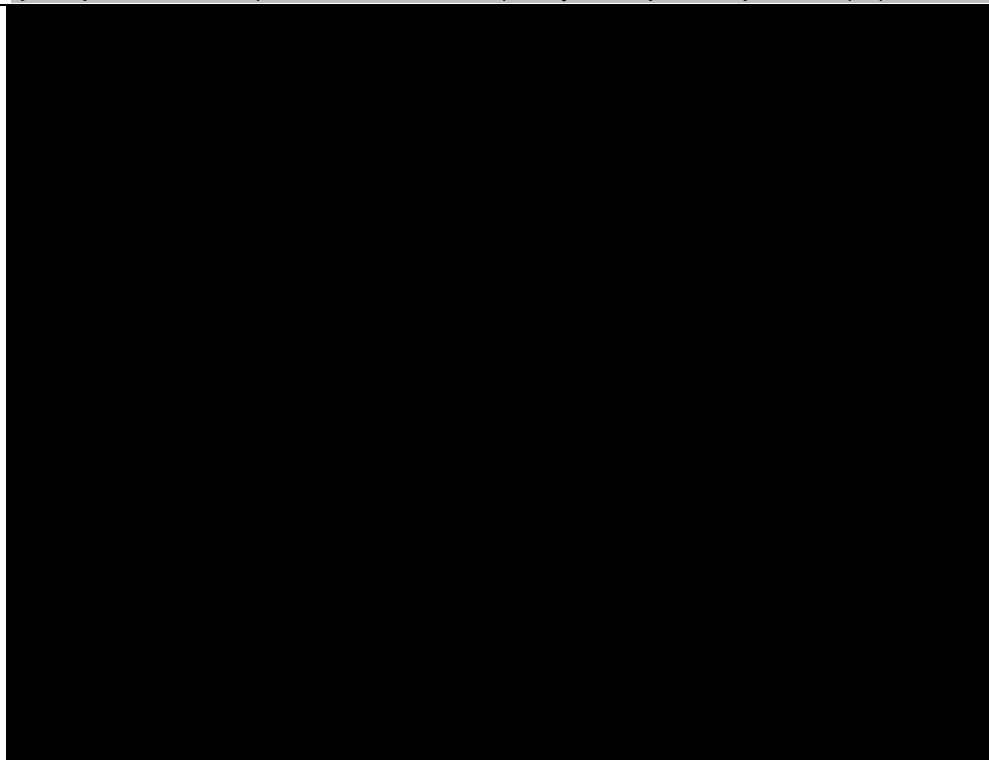
Celkové prežívanie (OS) [28, 29, 30]

V štúdií Vivacity-MG3, ani v štúdií Vibrance-mg nebola mortalita sledovaná ako samostatný preddefinovaný ukazovateľ účinnosti. Ukazovatele mortality neboli hodnotené ani v nepriamom porovnaní.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

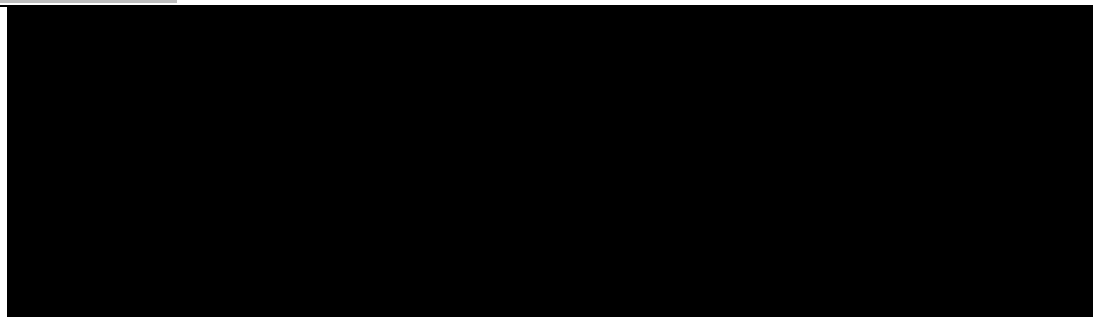
Zmena skóre MG-ADL voči východiskovej hodnote [29]

Obrázok 7: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL podľa jednotlivých časových bodov pri porovnaní NIPO s EFGA



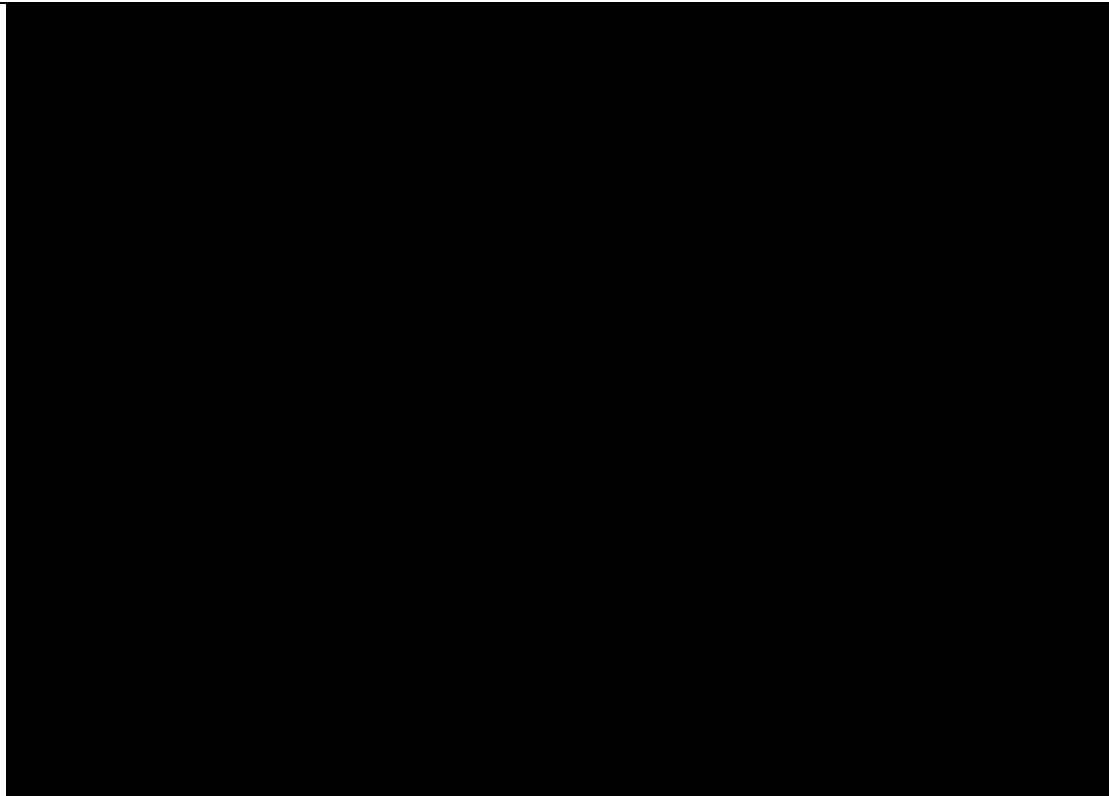
Zdroj: [29]

Obrázok 8: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s EFGA



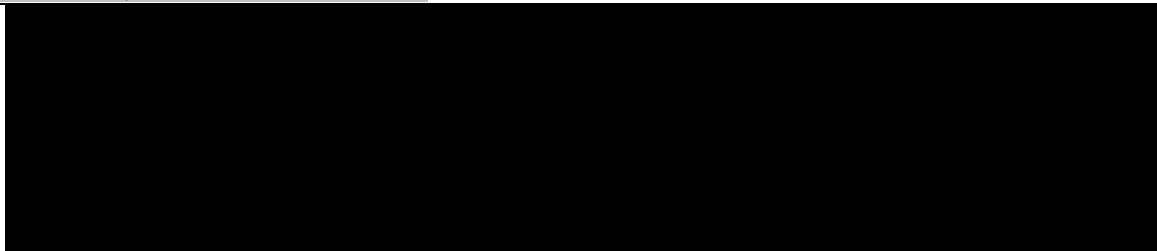
Zdroj: [29]

Obrázok 9: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL podľa jednotlivých časových bodov pri porovnaní NIPO s ECU



Zdroj: [29]

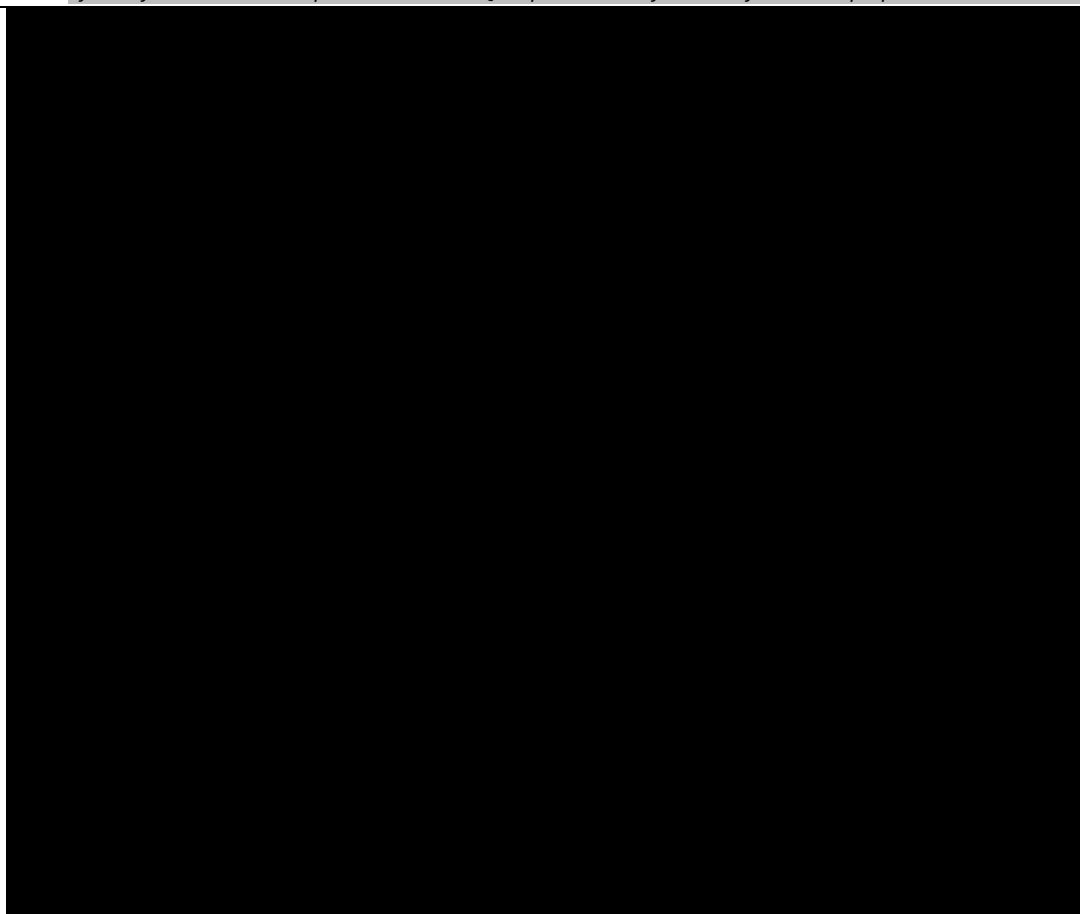
Obrázok 10: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s ECU



Zdroj: [29]

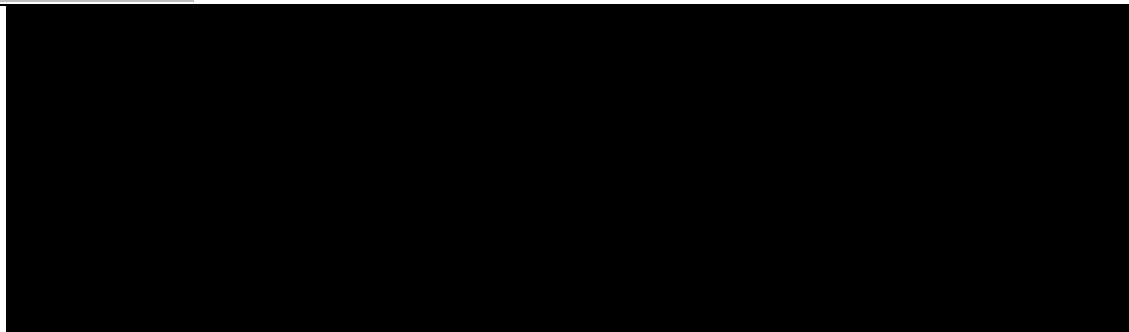
Zmena skóre QMG voči východiskovej hodnote [29]

Obrázok 11: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG podľa viacerých časových bodov pri porovnaní NIPO s EFGA



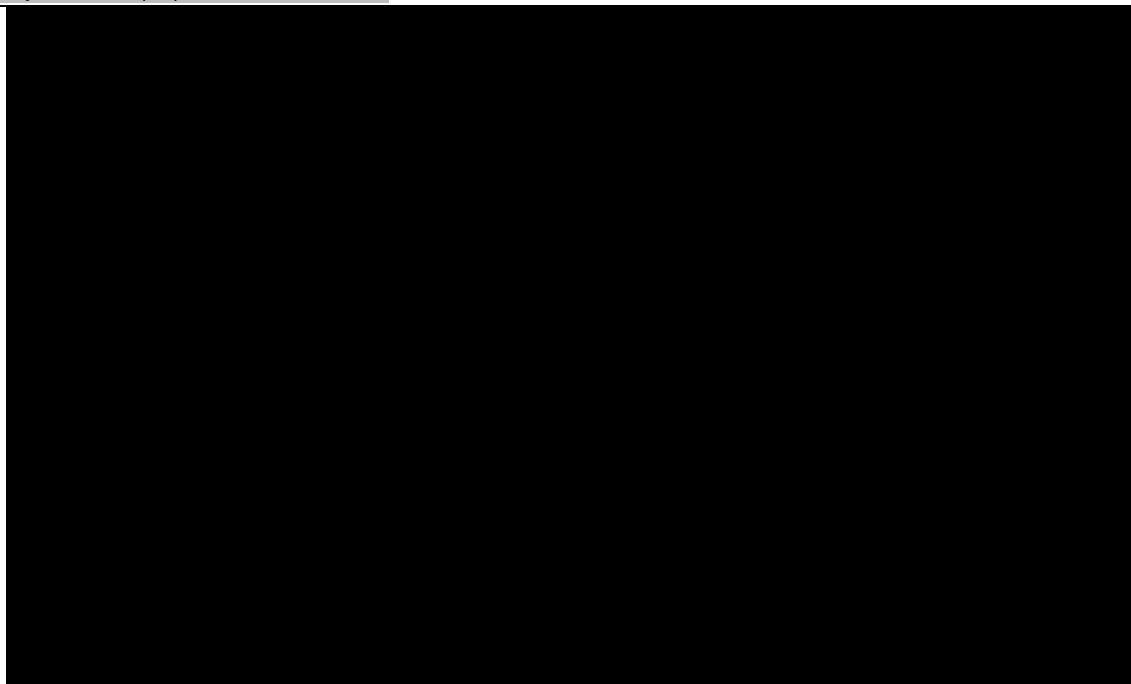
Zdroj: [29]

Obrázok 12: Výsledky Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s EFGA



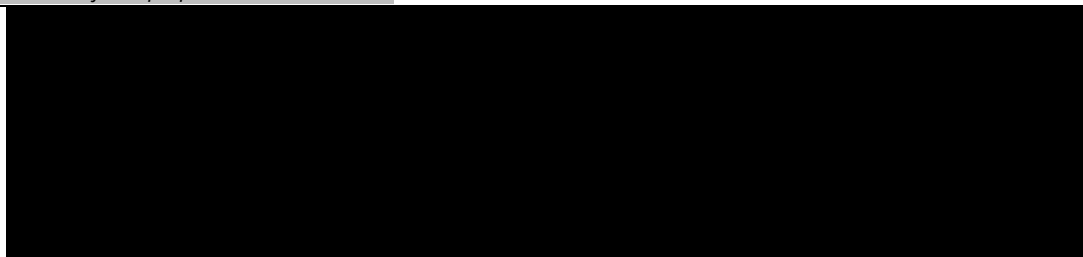
Zdroj: [29]

Obrázok 13: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote vo viacerých časových bodoch pri porovnaní NIPO s ECU



Zdroj: [29]

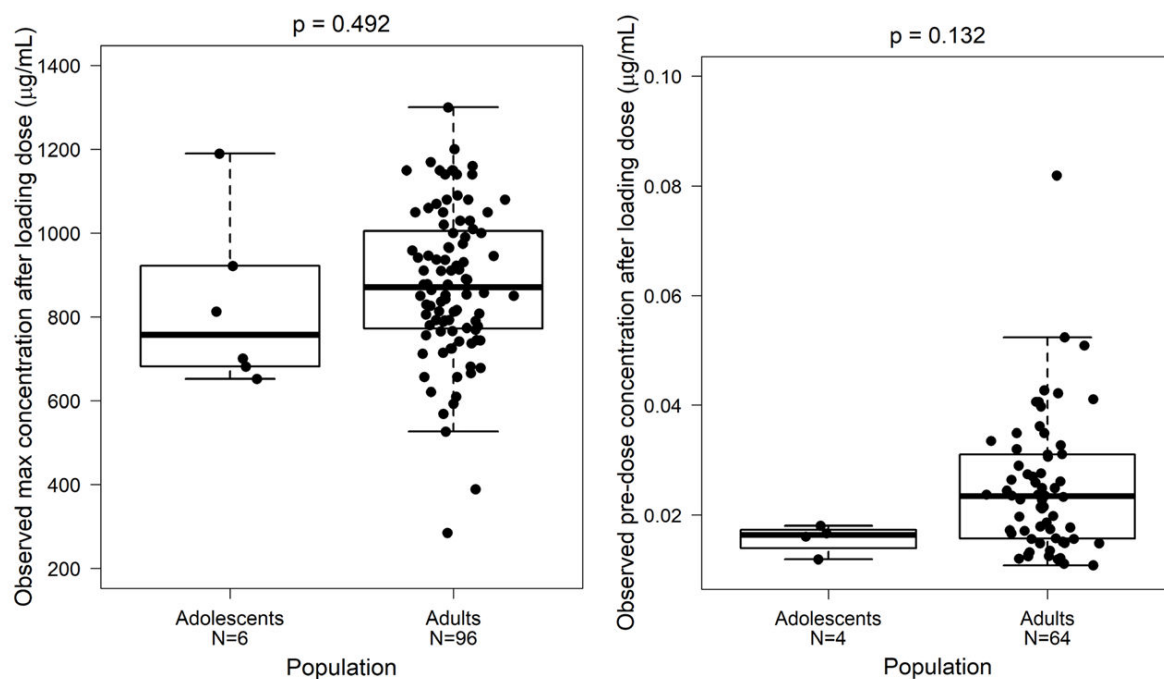
Obrázok 14: Výsledky adjustovaného Bucherovho ITC pre zmenu skóre QMG oproti východiskovej hodnote podľa normalizovanej AUC pri porovnaní NIPO s ECU



Zdroj: [29]

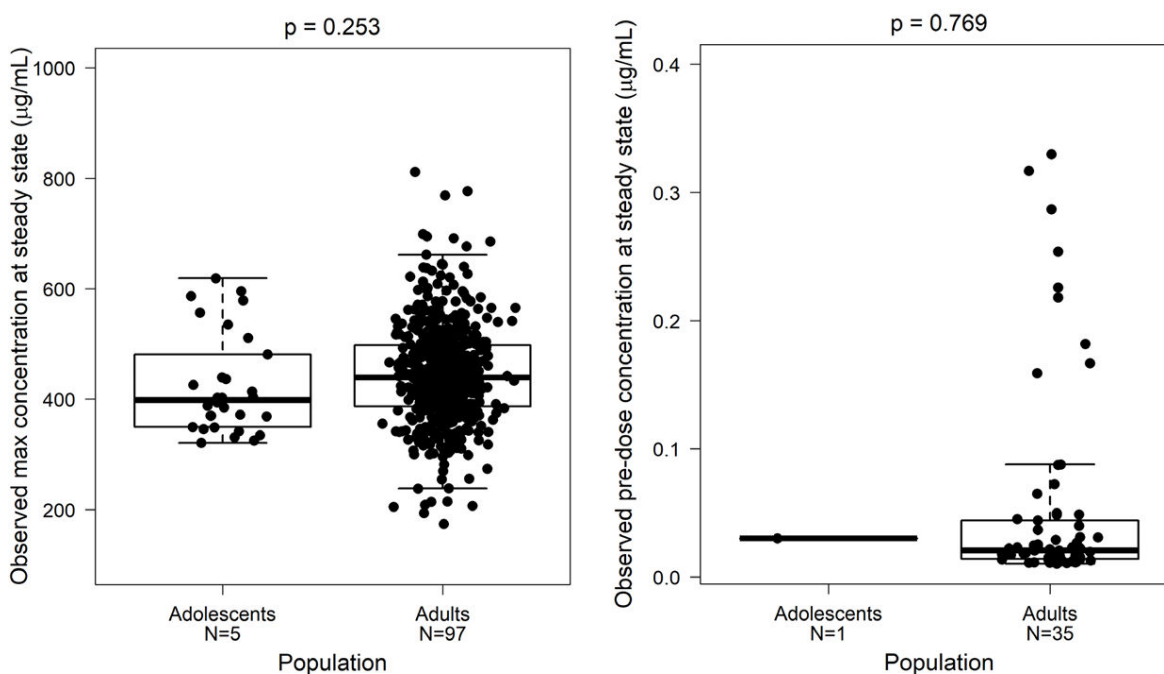
PK ukazovatele [23]

Obrázok 15: Porovnanie sérových koncentrácií NIPO po úvodnej dávke u adolescentov a dospelých – C_{max} (vľavo), C_{trough} (vpravo)



Zdroj: [23]

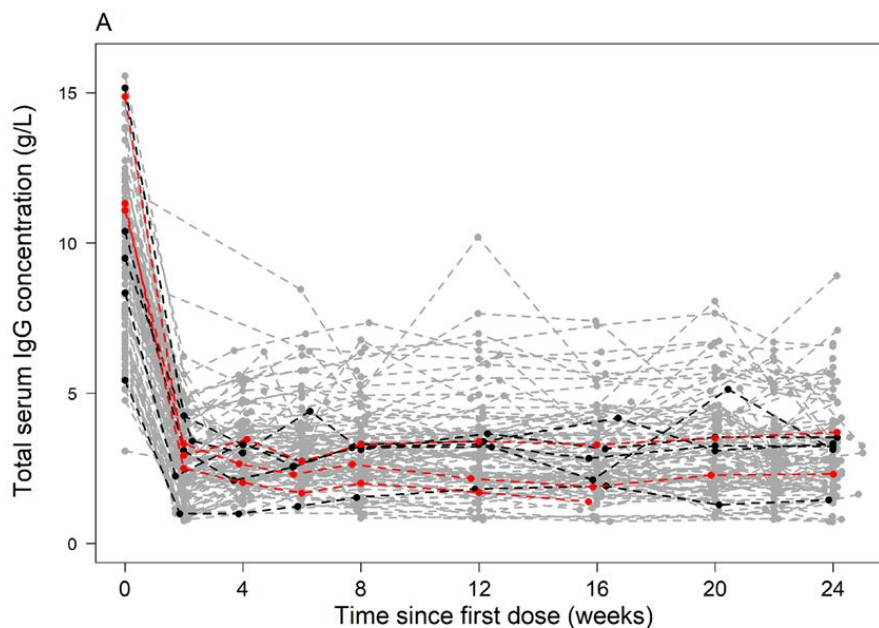
Obrázok 16: Porovnanie sérových koncentrácií NIPO v rovnovážnom stave u adolescentov a dospelých – C_{max} (vľavo), C_{trough} (vpravo)



Zdroj: [23]

PD ukazovatele

Obrázok 17: Porovnanie individuálnych profilov celkových sérových hladín IgG v čase u adolescentov a dospelých

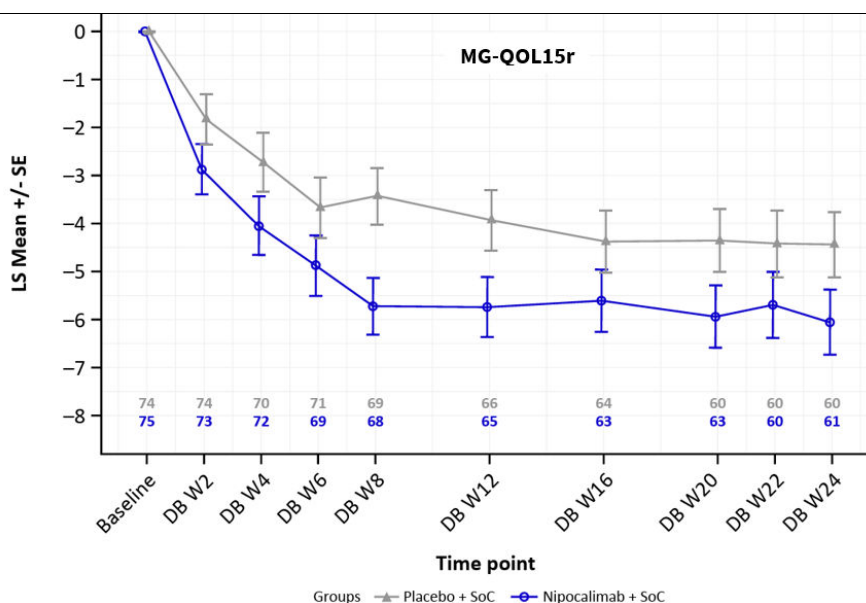


Poznámka: Na základe vizuálnej interpretácie obrázka sivé línie predstavujú individuálne profile dospelých pacientov a farebne zvýraznené línie predstavujú individuálne profile adolescentov.
Zdroj: [23]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

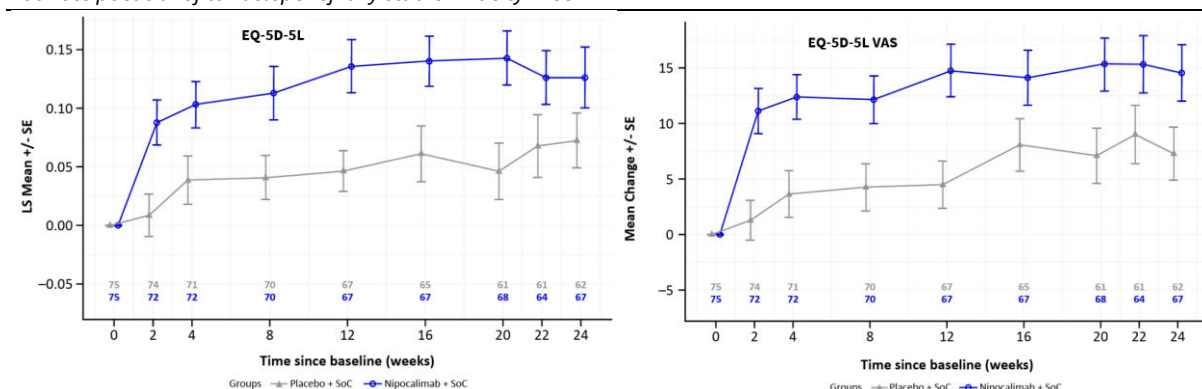
V ITC NIPO vs. EFGA a ECU sa kvalita života nehodnotila. V štúdií Vibrance-mg sa kvalita života taktiež nehodnotila. Výsledky kvality života reportujeme len zo štúdie Vivacity-MG3 pre dospelú populáciu, ktorá porovnávala kvalitu života NIPO voči PLA.

Obrázok 18: Priemerná zmena skóre MG-QoL-15r oproti východiskovej hodnote počas dvojito zaslepenej fázy štúdie Vivacity-MG3



Zdroj: [12]

Obrázok 19: Priemerná zmena indexu zdravotného stavu podľa EQ-5D-5L a skóre EQ-5D-5L VAS oproti východiskovej hodnote počas dvojito zaslepanej fázy štúdie Vivacity-MG3



Zdroj: [12]

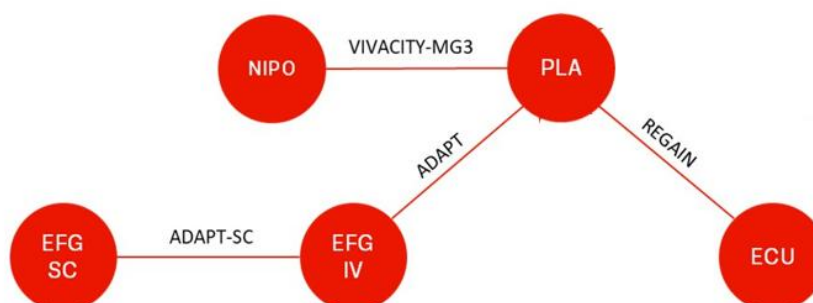
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Dospelá populácia

Komparatívna bezpečnosť v dospeléj populácii voči relevantným komparátorom EFGA a ECU bola hodnotená pomocou bayesovskej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA), ktorá bola predložená ako súčasť publikácie bližšie opísanej v časti 4.1.1.

Pre hlavnú analýzu bezpečnosti boli použité údaje z AChR+ podskupiny štúdie Vivacity-MG3 s cieľom lepšieho zosúladenia s komparačnými štúdiami. Intervencie v jednotlivých štúdiách boli navzájom nepriamo prepojené cez PLA + SOC (Obrázok 20). V základnom scenári bol použitý model fixných efektov. Modely náhodných efektov boli síce vykonané, ale len ako doplnkové analýzy. [29].

Obrázok 20: NMA sieť pre hodnotenie bezpečnosti (AE, SAE) v populácii pacientov s AChR+ gMG



Zdroj: [12]

Pediatrická populácia

V prípade pediatrickej populácie nedisponujeme komparatívnymi dátami bezpečnosti, preto pre túto populáciu reportujeme nekomparatívne výsledky bezpečnosti zo štúdie Vibrance-mg.

Hodnotené ukazovatele [29]

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [34] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [35] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodennou úchylkou alebo znetvorením, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [36] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

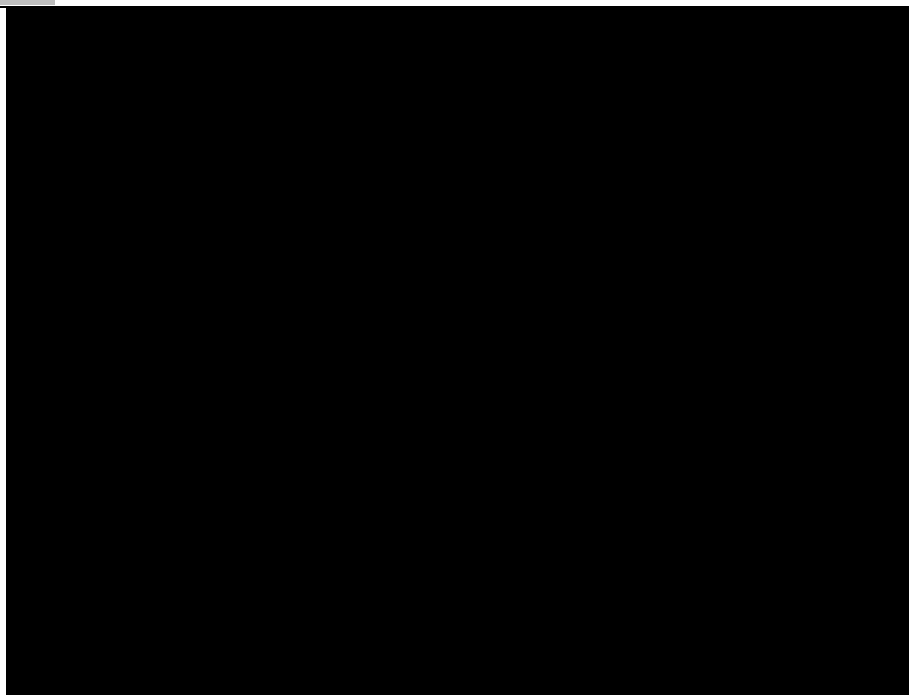
- **Stupeň 1:** mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- **Stupeň 2:** stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- **Stupeň 3:** ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- **Stupeň 4:** život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- **Stupeň 5:** smrť súvisiaca s AE.

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

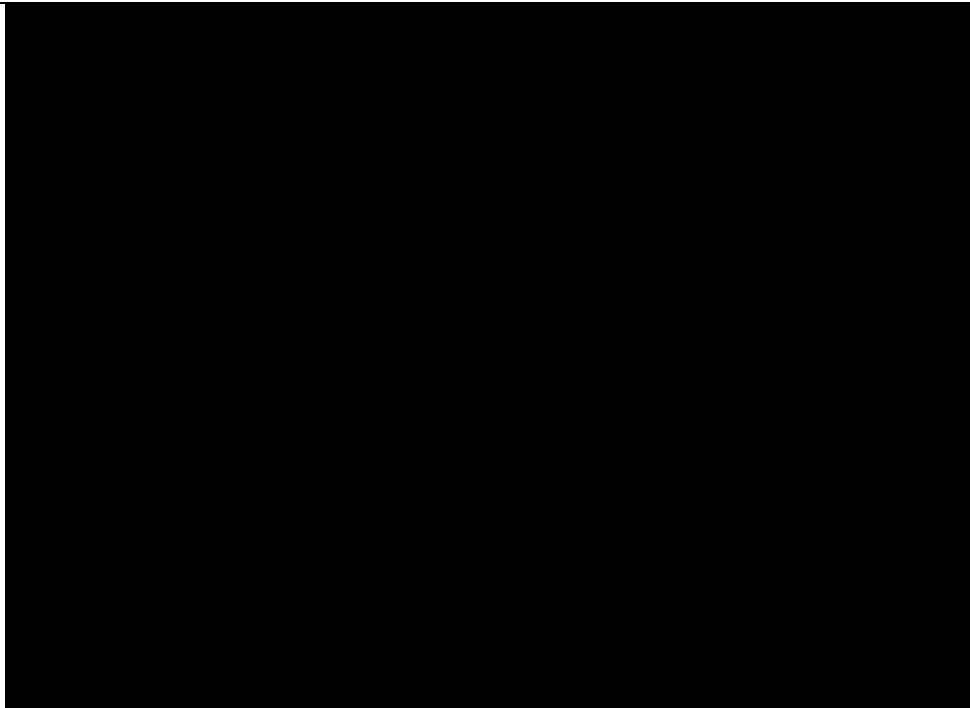
Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 21: Výsledky NMA modelu fixných efektov pre výskyt akejkoľvek AE pri porovnaní NIPO s komparátormi ECU a EFGA v dospeljej populácii



Zdroj: [29]

Obrázok 22: Výsledky NMA modelu fixných efektov pre výskyt SAE pri porovnaní NIPO s komparátormi ECU a EFGA v dospelých populáciách



Zdroj: [29]

Vibrance-mg

Tabuľka 10: AE hlásené v štúdiu Vibrance-mg do 72. týždňa v pediatrickej populácii

	Fáza aktívnej liečby (24 týždňov) (n = 8)	LTE (48 týždňov) (n = 6)
Pacienti s ≥ 1 nežiaducou udalosťou	8 (100,0)	4 (66,7%)
Nazofaryngitída	3 (37,5%)	2 (33,3%)
COVID-19	2 (25,0%)	0
Infekcie horných dýchacích ciest	1 (12,5%)	1 (16,7%)
Bolesť hlavy	1 (12,5%)	0
Migréna	1 (12,5%)	1 (16,7%)
Ospanlivosť	1 (12,5%)	0
Bolesť hornej časti brucha	1 (12,5%)	0
Hnačka	1 (12,5%)	1 (16,7%)
Zápal jazyka	1 (12,5%)	0
Anémia	1 (12,5%)	0
Opuch tváre	1 (12,5%)	0
Zvýšený cholesterol	1 (12,5%)	0
Hypercholesterolémia	1 (12,5%)	0
Svalové kŕče	1 (12,5%)	1 (16,7%)
Bakteriálna vaginóza	1 (12,5%)	0
Chríпка	1 (12,5%)	2 (33,3%)
Nauzea	1 (12,5%)	0
Stomatitída	1 (12,5%)	0
Zvracanie	1 (12,5%)	0
Únava	1 (12,5%)	1 (16,7%)
Zvýšený krvný tlak	1 (12,5%)	0
Zvýšené leukocyty v krvi	1 (12,5%)	0
Sezónna alergia	1 (12,5%)	0
Jačmeň na očnom viečku	0	1 (16,7%)
Tinea versicolor	0	1 (16,7%)
Reakcia v mieste vpichu	0	1 (16,7%)
Nazálna kongescia	0	1 (16,7%)
Kašeľ	0	1 (16,7%)
Vyrážka	0	1 (16,7%)
Svrživá vyrážka	0	1 (16,7%)
Zvýšená hladina LDL cholesterolu	0	1 (16,7%)
Zhoršenie myasténie gravis	0	1 (16,7%)

Zdroj: [12]

Tabuľka 11: Súhrn bezpečnostného profilu liečby NIPO v štúdiu Vibrance-mg počas aktívnej liečby a LTE fázy

	Fáza aktívnej liečby (24 týždňov) (n = 8)	LTE (48 týždňov) (n = 6)
Priemerná doba sledovania, týždne (štandardná odchýlka)	24,2 (3,5)	44,3 (29,3)
Pacienti s ≥ 1 AE	8 (100%)	4 (66,7%)
Príčinná súvislosť s liečbou	3 (37,5%)	1 (16,7%)
AE vedúce k úmrtiu	0	0
Závažné AE	0	1 (16,7%) ^a
AE vedúce k prerušeniu liečby	0	1 (16,7%) ^b
AE vedúce k trvalému ukončeniu liečby	0	0
AE v dôsledku COVID-19	2 (25,0%)	0
AE osobitného záujmu (hypoalbuminémia, oportúnne infekcie, závažné infekcie vyžadujúce systémovú liečbu alebo intervenčný zákrok)	0	0

^a Zhoršenie myasténie gravis

^b Chríпка

Zdroj: [12]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdia Vivacity-MG3

- **Dizajn štúdie:** Vivacity-MG3 bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy III. Takýto dizajn je vhodný na posúdenie účinnosti a bezpečnosti NIPO + SOC v porovnaní s PLA + SOC a predstavuje štandardný typ registračného dôkazu. Vzhľadom na voľbu komparátorov v slovenskom kontexte však klinická štúdia nepredstavuje porovnanie voči relevantným komparátorom (viac v časti externá validita). Limitáciou je aj krátke trvanie dvojito zaslepenej fázy (24 týždňov), ktoré je vzhľadom na celoživotný charakter ochorenia nedostatočné na posúdenie dlhodobého trvania účinku a bezpečnosti. Riziko výberového (z angl. selection bias) a výkonnostného skreslenia (z angl. performance bias) hodnotíme ako nízke.
- **Vyváženosť ramien:** Základné charakteristiky pacientov boli medzi ramenami vo všeobecnosti podobné. Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (CDA-AMC) [17; str. 28] však upozorňuje na rozdiel v zastúpení AChR+ a MuSK+ pacientov medzi ramenami, pričom nie je jasné, do akej miery mohol tento rozdiel ovplyvniť veľkosť odhadovaného účinku.
- **Preddefinovanie ukazovateľov a analýz:** Primárny aj kľúčové sekundárne ukazovatele boli vopred definované a štúdia používala plán štatistických analýz. Hierarchické testovanie znižovalo riziko chyby I. druhu pri primárnom a kľúčových sekundárnych ukazovateľoch.
- **Chýbajúce dáta:** Pri niektorých výsledkoch, najmä pri pacientmi reportovaných ukazovateľoch, CDA-AMC identifikovala neistotu súvisiacu s chýbajúcimi dátami [17; str. 29]. Hlavné analýzy využívali MMRM, ktorý predpokladá, že dáta chýbajú náhodne (missing at random, MAR). CDA-AMC však upozorňuje, že dôvody chýbania dát a predčasného ukončenia liečby neboli dostatočne podrobne objasnené, preto nie je isté, či bol tento predpoklad splnený. To môže znižovať spoľahlivosť odhadov najmä pri subjektívnych ukazovateľoch, ako je kvalita života.

ITC/NMA

- **Zahrnutie štúdií:** ITC report vychádzal zo systematického prehľadu literatúry a z následného posúdenia uskutočniteľnosti nepriameho porovnania. Extrakciu dát vykonal jeden hodnotiteľ a druhý ju nezávisle skontroloval z hľadiska správnosti a úplnosti [29; str. 18]. Riziko skreslenia RCT bolo hodnotené pomocou checklistu NICE. Tento postup považujeme za metodicky primeraný.
- **Voľba metódy pre porovnanie účinnosti:** Komparatívna účinnosť NIPO voči relevantným komparátorom nebola hodnotená priamym RCT, ale nepriamym porovnaním. Ako hlavná analytická metóda boli v ITC reporte použité párové ukotvené Bucherove porovnania cez spoločný komparátor PLA + SOC. V reporte boli zároveň uvedené aj doplnkové bayesovské NMA analýzy pre účinnosť. Tie viedli k podobným záverom ako Bucherova metóda, t. j. [redacted] medzi NIPO a komparátormi. Táto zhoda však neznižuje hlavné metodické limitácie nepriameho porovnania. CDA-AMC uvádza, že výsledky ITC sú neisté pre limitácie súvisiace s heterogenitou medzi štúdiami a použitou metodikou, čo neumožňuje vyvodiť zmysluplné závery o relatívnej účinnosti a bezpečnosti NIPO voči komparátorom [17; str. 5].
- **Dôkaz len pre populáciu AChR+:** Pre párové ITC bola populácia zo štúdie Vivacity-MG3 obmedzená na AChR+ pacientov, aby sa zvýšila porovnateľnosť populácií s komparačnými štúdiami. Počet pacientov v porovnávannej populácii zo štúdie Vivacity-MG3 sa tým znížil zo 153 na 134, pričom 63 pacientov dostávalo NIPO. CDA-AMC upozorňuje, že pri ITC boli hodnotení len pacienti s AChR+ gMG, a preto porovnávacie účinky voči relevantným komparátorom u dospelých pacientov s MuSK+ gMG zostávajú neznáme [17, str. 5]. EMA uvádza, že v primárnej analýze účinnosti registračnej štúdie Vivacity-MG3 boli zahrnutí aj pacienti s MuSK+ gMG a pozorovaný účinok NIPO v tejto podskupine bol podobný ako v AChR+ populácii. Predpoklad podobnej účinnosti v MuSK+ populácii je zároveň podporený mechanizmom účinku NIPO, ktorý vedie k zníženiu hladín patogénnych IgG autoprotílátok vrátane anti-AChR a anti-MuSK autoprotílátok [23, str. 67 a 132]. Tento predpoklad je však spojený s neistotou, keďže MuSK+ pacienti tvorili len malú časť populácie štúdie Vivacity-MG3 a nebol pre nich dostupný samostatný komparatívny dôkaz voči relevantným komparátorom.
- **Heterogenita medzi štúdiami:** Medzi štúdiami vstupujúcimi do ITC pretrvávajú významné rozdiely, ktoré oslabujú predpoklad porovnateľnosti populácií.

- **Priemerné trvanie gMG:** Vo Vivacity-MG3 bolo priemerné trvanie gMG po obmedzení na AChR+ populáciu [REDACTED], zatiaľ čo v ADAPT [REDACTED] a v REGAIN [REDACTED] [29]. Líšili sa aj východiskové hodnoty MG-ADL a QMG skóre a typ analýzy výsledkov, keďže ADAPT reportovala pozorované hodnoty, zatiaľ čo REGAIN výsledky z MMRM.
- **Rozdiely v sprievodnej liečbe:** Medzi štúdiami vstupujúcimi do ITC boli prítomné rozdiely v sprievodnej SOC liečbe. Podiel pacientov užívajúcich kortikosteroidy pri vstupe do štúdie bol vo Vivacity-MG3 po obmedzení na AChR+ populáciu [REDACTED] %, zatiaľ čo v ADAPT [REDACTED] % a v REGAIN [REDACTED] % [29] Tabuľka 9. Tento rozdiel môže odrážať odlišnú závažnosť alebo predchádzajúci manažment ochorenia medzi štúdiami.
- **Rôzna definícia cieľovej populácie a miera predliečenia:** Štúdia REGAIN [33] pre ECU bola realizovaná u AChR+ refraktérnych pacientov s gMG, zatiaľ čo štúdia ADAPT [32] pre EFGA nevyžadovala refraktérnosť a zahŕňala pacientov s AChR+ gMG na stabilnej liečbe. Štúdia Vivacity-MG3 pre NIPO taktiež nebola obmedzená len na refraktérnych pacientov, ale zahŕňala širšiu populáciu protilátkovo pozitívnych dospelých so suboptimálnou odpoveďou na aktuálnu stabilnú SOC. Populácia v REGAIN bola preto pravdepodobne ťažšie liečiteľná a viac predliečená než populácie v ADAPT a Vivacity-MG3, čo znižuje porovnateľnosť medzi štúdiami a zvyšuje neistotu odhadov z ITC.
- **Rozdiely v liečebných režimoch a dĺžke sledovania:** Pri štúdiách vstupujúcich do ITC boli prítomné rozdiely v liečebných režimoch, čase hodnotenia výsledkov a spôsobe získania údajov. Štúdia Vivacity-MG3 hodnotila NIPO počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy, zatiaľ čo štúdia REGAIN hodnotila ECU počas 26-týždňovej liečby. Štúdia ADAPT síce trvala 26 týždňov, EFGA však bola podávaná cyklicky a vyhodnotenie primárnych ukazovateľov účinnosti bolo vykonané po 9 týždňoch. ITC report uvádza, že časové body po 8. týždni pre ukazovatele MG-ADL CFB a QMG CFB v štúdii ADAPT neboli dostupné z primárnej publikácie, ale boli získané digitalizáciou grafov z nemeckého HTA hodnotenia [29; str. 68]. Zároveň výsledky štúdie ADAPT po 20. týždni je potrebné interpretovať opatrne, keďže pacienti vyžadujúci ďalšiu liečbu mohli od 18. týždňa prejsť do otvorenej predĺženej štúdie ADAPT+, čo mohlo viesť k selektnému skresleniu [32]. Tieto rozdiely znižujú porovnateľnosť časových bodov a trvania pozorovaného účinku medzi štúdiami.
- **Nedostatočná úprava medzištudijných rozdielov:** Z dostupného ITC reportu nevyplýva, že by pri párových porovnaníach bola vykonaná širšia úprava medzištudijných charakteristík nad rámec obmedzenia podľa protilátkového statusu. Pri porovnaní NIPO s ECU report navyše uvádza aj upravené Bucherove analýzy, ktoré korigovali rozdiely vo východiskových hodnotách MG-ADL a QMG medzi štúdiami Vivacity-MG3 a REGAIN. Tento postup čiastočne znižuje neistotu pri porovnaní s ECU. Nepovažujeme ho však za dostatočný pre dosiahnutie homogenity medzi populáciami.
- **ITC nezahŕňalo ukazovatele kvality života:** Kvalita života bola hodnotená len v samostatnej štúdii Vivacity-MG3, nie v nepriamom porovnaní s EFGA + SOC a ECU + SOC. Výsledky komparatívneho hodnotenia preto nepokrývajú celý rozsah relevantných ukazovateľov.
- **NMA pre bezpečnosť:** Pre bezpečnostné ukazovatele bola použitá bayesovská NMA. Report zvolil ako základný scenár model fixných efektov, hoci model náhodných efektov je pri heterogénnych populáciách vo všeobecnosti preferovaný. Odôvodnením bolo, že sieť bola veľmi riedka a model fixných efektov dosahuje nižšie hodnoty informačného kritéria odchýlky (z angl. deviance information criterion, DIC). Keďže rozdiely v hodnotách DIC medzi modelmi fixných a náhodných efektov boli malé a oba modely dávajú podobné výsledky pre bezpečnostné ukazovatele, výsledky modelu fixných efektov akceptujeme ako základný scenár reportu.

Štúdia Vibrance-mg

- **Dizajn štúdie:** Vibrance-mg je prebiehajúca, otvorená, nekontrolovaná, multicentrická intervenčná štúdia fázy II/III hodnotiaca PK/PD ukazovatele, bezpečnosť a aktivitu intravenózne podávaného NIPO u pediatrických pacientov s gMG. Štúdia nemá kontrolné rameno a jej výsledky preto slúžia na extrapoláciu účinku NIPO z dospelých na adolescentov na základe PD a PK parametrov.
- **Nízky počet pacientov:** Ďalšou významnou limitáciou je veľmi nízky počet zaradených adolescentov, keďže v štúdii Vibrance-mg ich bolo hodnotených len 8. Nízky počet pacientov výrazne obmedzuje predpoklad extrapolácie účinnosti a bezpečnosti z dospelých na pediatrických pacientov.
- **Charakter dôkazu pre adolescentov:** Podobnosť účinku NIPO u adolescentov ako u dospelých je predpokladaná na základe porovnania PK/PD ukazovateľov a je preto spojená s významnou neistotou. Priamy alebo nepriamy komparatívny klinický dôkaz predložený nebol. Pri predpoklade podobného účinku vychádzame z hodnotiacej správy EMA. EMA uvádza, že vzhľadom na limitované údaje o účinnosti

a bezpečnosti u adolescentov sa schválenie opiera o porovnanie expozície medzi adolescentmi a dospelými, teda o extrapoláciu účinnosti a bezpečnosti z dospeléj populácie na adolescentnú populáciu [23; str. 73].

- **Dĺžka sledovania a dlhodobá prenositeľnosť:** Výsledky adolescentnej kohorty vychádzajú primárne z 24-týždňovej aktívnej fázy štúdie [23; str. 114 – 115]. Vzhľadom na chronický charakter gMG je dĺžka sledovania krátka pre posúdenie dlhodobého trvania účinku a bezpečnosti u adolescentov. Túto neistotu podporuje aj skutočnosť, že EMA v rámci farmakovigilančného plánu uvádza pokračujúcu LTE fázu štúdie s cieľom hodnotiť udržanie účinku a dlhodobú bezpečnosť NIPO u detí vo veku 2 až < 18 rokov, pričom finálna správa je plánovaná až na rok 2029 [23; str. 164].

Externá validita

Štúdia Vivacity-MG3

- **Komparátor v štúdiu:** Najvýznamnejšou limitáciou externej validity Vivacity-MG3 je skutočnosť, že štúdia porovnávala NIPO + SOC len s PLA + SOC. Žiadny z relevantných aktívnych komparátorov pre slovenskú výskumnú otázku, EFGA + SOC alebo ECU+ SOC, nebol v štúdiu priamo zahrnutý. Z tohto dôvodu má Vivacity-MG3 len obmedzenú externú validitu pre zhodnotenie prínosu voči relevantným komparátorom.
- **Populácia pacientov:** Externú validitu štúdie Vivacity-MG3 obmedzuje najmä nesúlad medzi populáciou štúdie a populáciou relevantnou pre toto hodnotenie z pohľadu veku a refraktérnosti.
 - Do štúdie boli zaradení pacienti s gMG so suboptimálnou odpoveďou na stabilnú SOC (inklúzne kritériá v časti 4.1.3). Kritériá teda nepodmieňovali vstup do štúdie jednoznačne len refraktérnou formou gMG, zaradení boli aj pacienti po zlyhaní len na niektorej zo zložiek SOC. To zodpovedá aj vyjadreniu DR, podľa ktorého pôvodne navrhované IO vychádzalo z inklúzných kritérií registračnej štúdie a cieľovou populáciou boli preto pacienti so suboptimálnou odpoveďou na SOC, nie výlučne pacienti, ktorí zlyhali na všetkých zložkách SOC. Vzhľadom na to, že po dodatočnej komunikácii s DR, NIHO za predmet hodnotenia považuje populáciu refraktérnych pacientov, populácia štúdie Vivacity-MG3 predstavovala pacientov v menej závažnom stave ako je cieľová populácia tohto hodnotenia.
 - Do štúdie boli zaradení len dospelí pacienti vo veku ≥ 18 rokov – štúdia nezahrňala dospievajúcich pacientov, preto jej výsledky nemožno priamo preniesť na pediatrickú zložku hodnotenej populácie.
- **Protilátkový status:** Vivacity-MG3 zahŕňala pacientov pozitívnych na AChR, MuSK aj LRP4, pričom väčšinu tvorili AChR+ pacienti. Prenositeľnosť výsledkov na MuSK+ populáciu je obmedzená, keďže tá bola v štúdiu zastúpená len malým počtom pacientov. Pre kontext uvádzame, že populácia MuSK+ nebola do nepriameho porovnania zahrnutá, čo diskutujeme nižšie v texte.
- **Sprievodná liečba:** V štúdiu bola povolená sprievodná štandardná liečba vrátane AChEI, kortikosteroidov a NSI, čo vo všeobecnosti zodpovedá bežnému manažmentu pacientov s gMG. Na druhej strane, presná štruktúra a intenzita sprievodnej liečby v slovenskej praxi nemusia byť totožné so študijným prostredím, obzvlášť v kontexte že do štúdie Vivacity-MG3 boli zaradení pacienti v menej závažnom stave ochorenia.

ITC/NMA

- **Relevancia komparátorov:** ITC/NMA zahŕňalo komparátory, ktoré sú z klinického hľadiska relevantné pre rozhodovaciu otázku – EFGA + SOC a ECU + SOC. Z tohto pohľadu je externá validita nepriameho porovnania vyššia než pri samotnej štúdiu Vivacity-MG3, keďže odpovedá na otázku prínosu voči komparátorom.
- **Obmedzenie na AChR+ populáciu:** Pre nepriame porovnanie bola populácia Vivacity-MG3 obmedzená na AChR+ pacientov, aby sa zvýšila porovnateľnosť s komparačnými štúdiami. Tento krok zlepšuje porovnateľnosť s REGAIN a so stratifikovanými výsledkami ADAPT, zároveň však obmedzuje použiteľnosť výsledkov mimo AChR+ populácie. Predložený klinický dôkaz preto neodpovedá na otázku komparatívnej účinnosti a bezpečnosti u pacientov s MuSK+ gMG, ktorých ale požadované IO zahŕňa.
- **Nezahrnutie adolescentnej populácie:** ITC/NMA neposkytuje komparatívny dôkaz pre adolescentnú populáciu. Nepriame porovnanie vychádza z dospelých populácií klinických štúdií s NIPO, EFGA a ECU, zatiaľ čo adolescenti boli hodnotení len v podpornej štúdiu Vibrance-mg bez komparátora. Výsledky ITC preto nemožno priamo preniesť na adolescentnú populáciu.

- **Nesúlad s refraktérnou populáciou v navrhovanom IO:** Externú validitu ITC obmedzuje aj nesúlad medzi populáciou klinických štúdií a populáciou relevantnou pre toto hodnotenie z pohľadu refraktérnosti. Predmetom hodnotenia je po úprave IO refraktérna gMG, avšak štúdie zahrnuté do ITC neboli konzistentne realizované výlučne u refraktérnych pacientov.

Štúdia Vibrance-mg

- **Populácia štúdie:** Z hľadiska veku, protilátkového statusu a základnej diagnózy považujeme populáciu štúdie Vibrance-mg za relevantnú. Ako uvádza EMA, štúdia nešpecifikovala minimálne vstupné skóre MG-ADL alebo QMG, čo môže znamenať rozdiel v závažnosti ochorenia oproti dospelaj štúdií Vivacity-MG3 a oproti pacientom uvažovaným v tomto hodnotení [23; str. 114].

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie NIPO k SOC nepreukázalo prínos v liečbe refraktérnej gMG voči žiadnemu z relevantných komparátorov. Pre účely hodnotenia považujeme prínos prídavnej liečby NIPO v porovnaní s prídavnou liečbou ECU/EFGA za podobný. Predpoklad podobnej účinnosti je zdrojom významnej neistoty. Priame porovnanie NIPO + SOC s relevantnými komparátormi nie je dostupné.

V dospelaj populácii sa klinický prínos NIPO voči komparátorom posudzoval na základe nepriameho porovnania. Pridanie NIPO k SOC dosahovalo [redacted] voči EFGA + SOC/ECU + SOC. Výsledky porovnaní považujeme za [redacted] [redacted] však nepredstavuje dôkaz ekvivalentnej alebo podobnej účinnosti.

U adolescentov predpokladáme podobnú účinnosť ako v dospelaj populácii na základe PK/PD extrapolácie zo štúdie Vibrance-mg. Extrapolácia bola podporená porovnateľnými sérovými koncentráciami NIPO, teda C_{max} a C_{trough} , a podobným vývojom celkových sérových hladín IgG medzi adolescentmi a dospelými. Tento predpoklad je však spojený s významnou neistotou.

Mortalita (OS): Prínos NIPO nie je preukázaný. V štúdií Vivacity-MG3, ani v štúdií Vibrance-mg nebola mortalita sledovaná ako samostatný preddefinovaný ukazovateľ účinnosti a ukazovatele mortality neboli hodnotené ani v ITC.

Morbidity dospelá populácia:

MG-ADL

Voči **EFGA** ukázalo nepriame porovnanie pre ukazovateľ CFB pre MG-ADL skóre podľa jednotlivých časových bodov prevažne [redacted] výsledky pre NIPO, pričom [redacted] (Obrázok 7). V ostatných časových bodoch [redacted] rozdiel. Tento výsledok je potrebné interpretovať opatrne, keďže samotný report upozorňuje na zvýšenú neistotu výsledkov podľa časových bodov po 20. týždni v dôsledku vyššieho úbytku pacientov a možnosti prechodu do predĺženia v štúdií ADAPT.

Pri analýze podľa normalizovanej AUC pre ukazovateľ CFB pre MG-ADL skóre [redacted], pričom odhad bol [redacted] (Obrázok 8). Rozdiel predstavoval [redacted] (95 % CI: [redacted]).

Voči **ECU** ukázalo nepriame porovnanie pre ukazovateľ CFB pre MG-ADL skóre podľa jednotlivých časových bodov [redacted] vo všetkých hodnotených časových bodoch. [redacted] (Obrázok 9). Reportované boli výsledky po zohľadnení východiskových rozdielov medzi štúdiami v hodnote MG-ADL skóre.

Pri analýze podľa normalizovanej AUC pre ukazovateľ CFB pre MG-ADL skóre [redacted], pričom odhad bol [redacted] (Obrázok 10). Rozdiel predstavoval [redacted] (95 % CI: [redacted]).

QMG

Voči **EFGA** ukázalo nepriame porovnanie pre ukazovateľ CFB pre QMG skóre podľa jednotlivých časových bodov [REDACTED] výsledky. V 4. týždni bol pozorovaný [REDACTED], zatiaľ čo v neskorších časových bodoch boli odhady [REDACTED], [REDACTED] ([REDACTED] (Obrázok 11).

Pri analýze podľa normalizovanej AUC pre ukazovateľ CFB pre QMG skóre [REDACTED], pričom odhad bol [REDACTED] pre EFGA (Obrázok 12). Rozdiel predstavoval [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED]).

Voči **ECU** ukázalo nepriame porovnanie pre ukazovateľ CFB pre QMG skóre [REDACTED] vo všetkých hodnotených časových bodoch (Obrázok 13). [REDACTED]. Reportované boli výsledky po zohľadnení východiskových rozdielov medzi štúdiami.

Pri analýze podľa normalizovanej AUC pre ukazovateľ CFB pre QMG skóre [REDACTED], pričom odhad bol [REDACTED] (Obrázok 14). Rozdiel predstavoval [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED]).

Morbidita pediatrická populácia:

Pre posúdenie prenositeľnosti účinku z dospelých na adolescentov sme vychádzali z PK/PD ukazovateľov sledovaných v štúdiu Vibrance-mg.

PK ukazovatele: EMA porovnávala sérové koncentrácie NIPO medzi adolescentmi zo štúdie Vibrance-mg a dospelými zo štúdie Vivacity-MG3. Hodnotené boli C_{max} a C_{trough} po úvodnej dávke (Obrázok 15) a v rovnovážnom stave (Obrázok 16). Pozorované hodnoty C_{max} a C_{trough} u adolescentov boli v rozsahu hodnôt pozorovaných u dospelých, čo podporuje predpoklad porovnateľnej expozície NIPO medzi adolescentnou a dospelou populáciou.

PD ukazovatele: Ako podporný PD ukazovateľ bol hodnotený vývoj celkových sérových hladín IgG v čase (Obrázok 17). Pokles celkových hladín IgG u adolescentov bol v rozsahu pozorovanom u dospelých, čo podporuje predpoklad podobného biologického účinku NIPO u adolescentov a dospelých.

Na základe porovnateľných PK/PD ukazovateľov EMA podporila extrapoláciu účinnosti a bezpečnosti NIPO z dospelej na adolescentnú populáciu. Tento dôkaz je spojený s významnou neistotou, keďže nejde o priamy komparatívny dôkaz účinnosti u adolescentov.

Kvalita života: Prínos NIPO v kvalite života voči relevantným komparátorom nie je preukázaný, keďže ITC ukazovatele kvality života nehodnotilo. Kvalita života bola hodnotená len v registračnej štúdiu Vivacity-MG3, ktorá hodnotila prínos NIPO + SOC voči PLA + SOC. Grafické výsledky naznačujú priaznivejší trend kvality života pre NIPO oproti PLA pri MG-QoL-15r (Obrázok 18), aj EQ-5D-5L/EQ-5D-5L VAS (Obrázok 19). Tieto výsledky však nemožno použiť na spoľahlivé posúdenie relatívneho prínosu voči EFGA + SOC alebo ECU + SOC.

Bezpečnosť: Komparatívna bezpečnosť NIPO voči relevantným komparátorom bola hodnotená v bayesovskej NMA v ukazovateľoch výskytu akejkoľvek AE a akejkoľvek SAE. Bezpečnostný profil NIPO považujeme voči relevantným komparátorom za podobný, hoci predpoklad podobnosti je spojený s neistotou.

Pri ukazovateli výskyt akejkoľvek AE [REDACTED] (Obrázok 21).

Pri ukazovateli výskyt akejkoľvek SAE [REDACTED] (Obrázok 22).

Interná a externá validita: Internú validitu štúdie Vivacity-MG3 považujeme za celkovo dobrú, keďže ide o robustnú randomizovanú, dvojito zaslepenú a PLA kontrolovanú štúdiu. Hlavným limitom je však nerelevantný komparátor pre slovenskú rozhodovaciu otázku. Pre analýzu účinnosti a bezpečnosti voči EFGA a ECU sme preto vychádzali z ITC, ktorého interná aj externá validita sú obmedzené. Medzi štúdiami sme identifikovali významné rozdiely vo východiskových charakteristikách pacientov: pretrvávali rozdiely v trvaní ochorenia, vo východiskových hodnotách MG-ADL a QMG, v podiele pacientov užívajúcich kortikosteroidy a úrovni refraktérnosti pacientov. Zahrnuté klinické štúdie sa líšili v dĺžke sledovania aj v použítom analytickom prístupe – pri porovnaní s EFGA boli použité pozorované hodnoty, kým pri porovnaní s ECU boli použité modelované hodnoty z MMRM. Populácia ITC bola navyše pre účely porovnania zúžená len na AChR+ pacientov, čím sa znížila robustnosť odhadov a výsledky nie sú prenosné na populáciu pacientov s MuSK+ gMG. Externú validitu ITC ďalej znižuje aj to, že zahrnutá populácia nezodpovedala relevantnej populácii z pohľadu refraktérnosti. Štúdie zahŕňali pacientov so suboptimálnou odpoveďou na stabilnú SOC a neboli obmedzené len na pacientov, ktorí spĺňajú NIHO uvažovanú definíciu refraktérnosti. Predložené ITC neposkytuje dôkaz o účinnosti a bezpečnosti v populácii adolescentov. Dôkaz pre adolescentnú populáciu vychádza zo štúdie Vibrance-mg. Interpretáciu jej výsledkov limituje otvorený, nekontrolovaný dizajn bez komparátora a veľmi nízky počet adolescentov. Štúdia neposkytuje priamy komparatívny dôkaz účinnosti ani bezpečnosti NIPO u adolescentov. Klinický prínos NIPO u adolescentov je založený na extrapolácii z dospeljej populácie. Podobnosť účinku u adolescentov a dospelých sa predpokladá predovšetkým na základe porovnateľných PK/PD ukazovateľov, konkrétne sérových koncentrácií NIPO a vývoja celkových hladín IgG. Tento prístup predstavuje významný zdroj neistoty, keďže nejde o priamy klinický ani komparatívny dôkaz u adolescentov.

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 farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoeconomického modelu

DR predložil farmakoeconomický model (FEM) vo forme analýzy minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis, CMA). Model je zostavený ako kohortový Markovov model. Pacienti vstupujú do modelu na liečbu NIPO, EFGA alebo ECU, ktoré sú v modeli hodnotené ako prídavná liečba k SOC. V modeli je hodnotená liečebná odpoveď po 24 týždňoch liečby, pričom odpoveď je definovaná ako zníženie skóre MG-ADL o aspoň 2 body. Pacienti s liečebnou odpoveďou pokračujú v liečbe, zatiaľ čo pacienti bez odpovede alebo pacienti, ktorí liečbu ukončia z iných dôvodov, prechádzajú na následnú liečbu. DR v modeli uvažuje jednu následnú cieľnú liečbu. Predpoklad porovnateľnej účinnosti a bezpečnosti NIPO voči EFGA a ECU odvodzuje z predloženého nepriameho porovnania [29]. Vzhľadom na zvolený typ analýzy sú medzi ramenami porovnávané rozdiely v nákladoch. Náklady na SOC DR nezahrnul, keďže predpokladá jej rovnaké použitie vo všetkých ramenách modelu. Pri hodnotení predloženého modelu prihliadame na predchádzajúce NIHO hodnotenia v indikácii gMG, najmä hodnotenia liekov Rystiggo [1], Zilbrysq [18] a Ultomiris [19].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** základné technické nastavenia modelu. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba 5 % sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou [21]. Korekcia na polovicu cyklu je vhodne zakomponovaná do modelu.
- **Akceptujeme** zvolenú 4-týždňovú dĺžku cyklu. Dĺžka cyklu je primeraná vzhľadom na charakter ochorenia, dávkovanie hodnoteného lieku a komparátorov a spôsob hodnotenia odpovede na liečbu.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme modelovanú populáciu zahrnutú v základnom nastavení FEM. DR v základnom nastavení modelu modeluje populáciu pacientov s AChR+ gMG. Požadované IO zahŕňa aj pacientov s MuSK+ gMG a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších. Toto nastavenie považujeme za akceptovateľné, keďže klinický dôkaz voči relevantným komparátorom je dostupný najmä pre AChR+ populáciu. Prenositeľnosť na MuSK+ pacientov a adolescentov je diskutovaná v časti 4.5. Skutočnosť, že MuSK+ pacienti a adolescenti nie sú zahrnutí v základnom nastavení FEM, predstavuje limitáciu pri interpretácii výsledkov pre celú populáciu podľa požadovaného IO. Vzhľadom na očakávaný nízky počet týchto pacientov v klinickej praxi však predpokladáme, že ich zahrnutie nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

- **Akceptujeme** východiskové charakteristiky pacientov použité v modeli. Neidentifikovali sme nedostatky v nastavení veku, zastúpenia pohlaví alebo ďalších základných charakteristík pacientov, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

- **Akceptujeme** použitie predloženého nepriameho porovnania ako zdroja relatívnej účinnosti vo FEM. DR predpokladá porovnateľnú účinnosť NIPO voči EFGA a ECU na základe predloženého nepriameho porovnania. Tento prístup považujeme za akceptovateľný vzhľadom na chýbajúce priame porovnanie NIPO s relevantnými komparátormi a vzhľadom na to, že v predchádzajúcich hodnoteniach liekov v indikácii gMG boli porovnania cielených liečob voči sebe taktiež založené najmä na nepriamych porovnaníach. Neistota spočíva najmä v metodických limitáciách nepriameho porovnania, rozdieloch v populáciách zahrnutých štúdií a v prenositeľnosti výsledkov na cieľovú populáciu hodnotenia (bližšie v časti 4.5). Táto neistota je limitovaná, nakoľko DR modeluje rovnakú účinnosť intervencie s komparátormi a výsledky nepriameho porovnania do modelu nevstupujú.

Hodnotenie odpovede na liečbu

- **Akceptujeme** čas hodnotenia odpovede na liečbu po 24 týždňoch. DR vo FEM hodnotí odpoveď na liečbu po 24 týždňoch, čo zodpovedá trvaniu klinickej štúdie Vivacity-MG3. V požadovanom IO je zhodnotenie odpovede na liečbu naviazané na obdobie 6 mesiacov. V predchádzajúcich hodnoteniach liekov v indikácii gMG bolo obdobie 6 mesiacov interpretované ako približne 26 týždňov a aj štúdie komparátorov ADAPT a REGAIN mali celkové trvanie 26 týždňov (Tabuľka 7). Pri štúdií ADAPT však boli primárne ukazovatele účinnosti hodnotené po 9 týždňoch, t. j. po 1 liečebnom cykle. Rozdiel medzi 24 a 26 týždňami preto považujeme za metodický nesúlad, jeho zmena však nemá významný vplyv na výsledok.

Celkové prežívanie a mortalita

- **Akceptujeme** spôsob zapracovania mortality vo FEM. DR vo FEM používa mortalitu všeobecnej populácie. V minulých hodnoteniach bol diskutovaný možný vplyv refraktérnej gMG na celkové prežívanie pacientov, napríklad dlhodobou potrebou užívania kortikosteroidov [1]. DR nemodeluje žiadne úmrtie navyše od všeobecnej mortality. Nakoľko však modelovanie mortality ovplyvňuje podobne obe ramená, neočakávame významný vplyv na výsledok a toto nastavenie akceptujeme.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

- **Akceptujeme** nezahrnutie AE do FEM. DR nezahŕňa AE, pričom v modeli predpokladá porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť NIPO voči EFGA a ECU. Tento prístup považujeme za akceptovateľný vzhľadom na zvolený typ analýzy.

5.1.5 Údaje o kvalite života

- **Akceptujeme** nezahrnutie údajov o kvalite života do FEM. FEM neporovnáva rozdiely v QALY medzi NIPO a komparátormi. DR preto do modelu nezahŕňa utility zdravotných stavov ani disutility súvisiace s AE alebo podaním liečby. Tento prístup považujeme za akceptovateľný vzhľadom na zvolený typ analýzy.

5.1.6 Náklady

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

- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania času na liečbe. DR vo FEM modeluje zotrvanie pacientov na cielennej liečbe NIPO, EFGA, alebo ECU na základe dosiahnutia liečebnej odpovede a následnej extrapolácie dát zo štúdie Vivacity-MG3. Čas na liečbe je v modeli relevantný pre výšku nákladov na liečbu a následnú liečbu. Za akceptovateľné považujeme použitie exponenciálnej krivky, ktorá dosahovala najlepšie hodnoty AIC⁹/BIC¹⁰ a zároveň nevedla k nepravdepodobným výsledkom pri dlhodobej extrapolácii. Neistota spočíva v tom, že dlhodobé zotrvanie pacientov na liečbe je odvodené z krátkodobých údajov.

⁹ Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)

¹⁰ Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)

Náklady na intervenciu a komparátory

- **Neakceptujeme** jednotkovú úhradu komparátora EFGA použitú DR. V NIHO nastavení sme úhradu za liek Vyvgart aktualizovali podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku , t. j. MEA zmluvy č. 305/2024 (z angl. managed entry agreement, MEA). DR v modeli použil úhradu podľa ZKL 01/2026 vo výške 7 900 €, zatiaľ čo v NIHO nastavení používame úhradu [REDACTED] €. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady NIPO voči EFGA o [REDACTED] € a voči ECU o [REDACTED] €.
- **Neakceptujeme** jednotkovú úhradu komparátora ECU použitú DR. V NIHO nastavení sme úhradu za liek Soliris aktualizovali podľa Dodatku č. 2 k zmluve o podmienkach úhrady lieku č. 109/2024. DR v modeli použil úhradu podľa ZKL 01/2026 vo výške 2 675 €, zatiaľ čo v NIHO nastavení používame úhradu [REDACTED] €. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady NIPO voči EFGA o [REDACTED] € a voči ECU o [REDACTED] €.
- **Neakceptujeme** priemerný ročný počet liečebných cyklov EFGA použitý DR. DR použil hodnotu 6,2 cyklu za rok, ktorú odvodil ako priemer z dvoch publikovaných zdrojov uvedených vo FEM a vo FER. V NIHO nastavení sme priemerný ročný počet cyklov EFGA upravili zo 6,2 na 3,75 cyklu za rok na základe odpovedí zdravotných poisťovní (ZP) – Všeobecnej zdravotnej poisťovne (VšZP), Dôvery zdravotnej poisťovne (Dôvera) a Union zdravotnej poisťovne (Union) – a vlastného prepočtu NIHO. Pri prepočte sme vychádzali z údajov poskytnutých jednotlivými ZP: VšZP uviedla priemer 3 cykly na pacienta za rok, Union uviedla priemer 6 cyklov na poistenca za rok a Dôvera uviedla údaje pre jednotlivých pacientov liečených liekom Vyvgart. Pre výpočet počtu liečebných cyklov EFGA na rok z údajov Dôvery sme sčítali počet podaných cyklov každému pacientovi a vydeliť sme tento údaj celkovou dĺžkou obdobia, počas ktorého bola týmto pacientom liečba EFGA schválená v dňoch (Tabuľka 20). Následne sme podiel celkového počtu cyklov a celkového počtu dní v sledovaných obdobiach anualizovali použitím hodnoty 365,25 dňa. Výslednú hodnotu priemerného ročného počtu liečebných cyklov EFGA sme stanovili ako vážený priemer podľa podielu poisťencov jednotlivých ZP [37] (Tabuľka 12). Tento postup sme zvolili z dôvodu, že nie sú k dispozícii úplné a porovnateľné údaje o počte pacientov liečených EFGA v jednotlivých ZP, ktoré by umožnili váženie priamo podľa počtu liečených pacientov. Váženie podľa podielu poisťencov jednotlivých ZP preto predstavuje aproximačný prístup zohľadňujúci relatívnu veľkosť jednotlivých ZP. Slovenské údaje z praxe považujeme za vhodnejší zdroj pre odhad reálneho počtu cyklov liečby EFGA. Celé znenie komunikácie so ZP uvádzame v časti 9.6. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady NIPO voči EFGA o [REDACTED] € a voči ECU o [REDACTED] €.

Tabuľka 12: Výpočet váženého priemeru počtu cyklov Vyvgart/rok použitý v NIHO nastavení FEM

Výpočet váženého priemeru počtu cyklov Vyvgart/rok použitý v NIHO nastavení FEM					
ZP	Zdroj hodnoty počtu cyklov	Počet poisťencov	Podiel poisťencov	Počet cyklov/rok	Podiel × počet cyklov/rok
VšZP	odpoveď VšZP	2 703 105	52,31%	3	1,569
Dôvera	vlastný prepočet NIHO z údajov Dôvery	1 785 073	34,55%	4,035	1,394
Union	odpoveď Union	679 189	13,14%	6	0,788
Spolu / vážený priemer			100%		3,75

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovedí ZP a [37]

Náklady na následnú liečbu

Modelovanie následnej liečby považujeme za významný zdroj neistoty. V predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v indikácii gMG bola následná liečba identifikovaná ako významný zdroj neistoty, keďže v odporúčaniach ani v IO intervencií a komparátorov nie je jednoznačne špecifikované, ako sa majú cieľové liečby používať v ďalších liniách po zlyhaní prvej cieľovej liečby. V predloženej FEM lieku Imaavy je následná liečba zahrnutá, čo považujeme za vhodnejší prístup ako jej úplné vynechanie. Neistota však ostáva, keďže nie je možné spoľahlivo určiť, aké sekvencie cieľovej liečby budú v slovenskej praxi najčastejšie používané a hrazené. Náklady na následnú liečbu pritom môžu tvoriť relevantnú časť celkových nákladov a potenciálnych prínosov. Zároveň DR model nezachytáva situáciu, pri ktorej by sa NIPO len doplnilo do liečebnej schémy a nezachytáva porovnanie liečebných sekvencií ako napríklad NIPO → ECU → EFGA → SOC voči ECU → EFGA → SOC.

- **Neakceptujeme** zloženie následnej liečby po ukončení NIPO použité DR. DR v základnom nastavení predpokladá, že po ukončení liečby NIPO prechádza 50 % pacientov na EFGA a 50 % pacientov na ECU. NIPO aj EFGA patria medzi inhibítory FcRn, preto považujeme za klinicky hodnovernejšie, že po ukončení alebo zlyhaní liečby NIPO budú pacienti prechádzať na liečbu s odlišným mechanizmom účinku, t. j. na ECU. Tento predpoklad podporuje aj vstup odborníka, podľa ktorého je liek Imaavy porovnateľne účinný ako ostatné biologické liečby a po hodnotení liečive možno ako možnosti následnej liečby zvažovať viaceré biologické liečby vrátane ekulizumabu. Odborník zároveň v odpovedi na doplňujúce otázky NIHO uviedol, že považuje za rozumné po zlyhaní na lieku s konkrétnym mechanizmom účinku prechod na druhú skupinu liekov (napr. sekvencia FcRn inhibítor – C5 inhibítor) (odpovede na doplňujúce otázky od odborníka v časti 9.2) Odpovede ZP nevylúčili možnosť úhrady následnej liečby s rovnakým mechanizmom účinku, ak je takýto postup klinicky zdôvodnený, sú splnené indikačné a úhradové podmienky a liečbu indikuje ošetrojúci lekár. Predpokladáme, že v prvej linii budú lekári v klinickej praxi skôr preferovať zmenu mechanizmu účinku. V NIHO nastavení sme preto zloženie následnej liečby po ukončení NIPO upravili tak, že 100 % pacientov prechádza na ECU. Zapnutie tejto zmeny znižuje inkrementálne náklady NIPO voči EFGA aj ECU o [REDACTED] €.
- **Akceptujeme s výraznou neistotou** spôsob modelovania následnej liečby. FEM po ukončení prvej cieľovej liečby modeluje iba jednu následnú cieľovú liečbu, čo zjednodušuje očakávanú klinickú prax. Odpovede ZP (uvedené v časti 9.6) naznačujú, že sekvencia cieľových liečob môže byť v praxi individuálna a bude závisieť od rozhodnutia lekára, dôvodu ukončenia predchádzajúcej liečby, splnenia IO a klinického zdôvodnenia ďalšieho postupu. ZP Dôvera uviedla, že môže nastať prípad, v ktorom by bola schválená sekvencia Vyvgart → Soliris → Imaavy. Takáto sekvencia by mohla potenciálne nahrádzať sekvenciu Vyvgart → Soliris → SOC. Neistotu modelovania následnej liečby teda zvyšuje aj skutočnosť, že SOC nie je modelovaná ako súčasť následnej liečby.

V klinickej praxi môže dochádzať k situácii, kedy Imaavy len doplní možnú sekvenciu liečby o jeden liek. V prípade, že by príchodom Imaavy vznikla sekvencia NIPO → ECU → EFGA → SOC voči ECU → EFGA → SOC, predpokladáme, že väčšina nákladov a prínosov by bola informovaná porovnaním NIPO voči SOC. Nakoľko sú náklady za NIPO prepočítané cez CMA, ide o podobné porovnanie ako ECU, alebo EFGA voči SOC. **Upozorňujeme, že pre lieky ECU a EFGA nebola z pohľadu NIHO dohodnutá nákladovo efektívna úhrada.** Je teda málo pravdepodobné, že pri plnom zahrnutí následnej liečby aj so zohľadnením SOC by NIPO spĺňal kritériá nákladovej efektívnosti.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

- **Akceptujeme** spôsob výpočtu spotreby balení pri liekoch dávkaných podľa hmotnosti. DR pri výpočte spotreby balení používa telesnú hmotnosť pacientov, pričom hmotnosť modeluje pomocou normálneho rozdelenia. Pri liekoch dávkaných podľa hmotnosti, najmä pri výpočte počtu celých otvorených balení a nespotrebovaných zvyškov lieku, by bolo vhodnejšie použiť lognormálne rozdelenie hmotnosti. Lognormálne rozdelenie hmotnosti bolo použité alebo požadované aj v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v indikácii gMG pri liekoch dávkaných podľa hmotnosti. Nastavenie akceptujeme, keďže zmena nemá významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

Ostatné náklady

- **Akceptujeme** náklady na podanie NIPO použité DR, nastavenie považujeme za konzervatívne. DR v modeli používa jednotkový náklad na podanie vo výške 7,18 €, ktorý podľa databázy jednotkových nákladov [38] zodpovedá intravenózne infúzii v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš. Podľa SPC sa však úvodná jednorazová dávka NIPO podáva približne 30 minút a udržiavacia dávka približne 15 minút [9], čo zodpovedá kategórii intravenózne infúzie v trvaní od 10 do 30 minút s nákladom 5,11 €. Nastavenie DR tak mierne nadhodnocuje náklady na podanie NIPO. Vzhľadom na zanedbateľný vplyv na výsledok nastavenie nemeníme.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

- **Akceptujeme** kvalitu a prehľadnosť predloženej dokumentácie.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 13: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	NIPO	EFGA	ECU
Náklady (€)			
1L			
Náklady na lieky			
Náklady na podanie			
2L - následná liečba			
Náklady na lieky			
Náklady na podanie			
Spolu (celkové náklady)			
NIPO vs.			
Inkrementálne náklady (€)			

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

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženému DR. Keďže DR predložil analýzu minimalizácie nákladov, v zátvorke uvádzame vplyv na inkrementálne náklady voči relevantným komparátorom EFGA a ECU v prípade vypnutia danej zmeny v NIHO nastavení pri požadovanej úhrade DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1.

Úpravy s nezverejneným vplyvom:

- aktualizácia úhrady za liek Vyvgart podľa zmluvy o podmienkach úhrady lieku č. 305/2024 (voči EFGA [redacted] € a voči ECU [redacted] €),
- aktualizácia úhrady za liek Soliris podľa Dodatku č. 2 k zmluve o podmienkach úhrady lieku č. 109/2024 (voči EFGA [redacted] € a voči ECU [redacted] €),
- aktualizácia priemerného ročného počtu liečebných cyklov lieku Vyvgart podľa údajov zdravotných poisťovní (voči EFGA [redacted] € a voči ECU [redacted] €),
- úprava zloženia následnej liečby po ukončení NIPO z rozdelenia medzi EFGA a ECU na prechod na ECU z dôvodu odlišného mechanizmu účinku (voči EFGA [redacted] € a voči ECU [redacted] €).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo nipokalimab voči komparátoru EFGA inkrementálne náklady vo výške [redacted] € a voči ECU vo výške [redacted] €.

Aby bol liek Imaavy nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■■ € za balenie 300 mg a ■■■■■ € za balenie 1 200 mg, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 821,80 € za balenie 300 mg a zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 19 257,50 € za balenie 1 200 mg. Oproti požadovanej dôvernej úhrade DR vo výške ■■■■■ € za balenie 300 mg a ■■■■■ € za balenie 1 200 mg predstavuje uvedená úhrada zľavu ■■■ %.

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	NIPO	EFGA	ECU
Náklady (€)			
1L			
Náklady na lieky	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Náklady na podanie	■■■■■	■■■■■	■■■■■
2L - následná liečba			
Náklady na lieky	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Náklady na podanie	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Spolu (celkové náklady)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
NIPO vs.			
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■■■	■■■■■

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

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

Tabuľka 15: 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 extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- modelovanie následnej liečby po ukončení cieľenej liečby, keďže v klinickej praxi nie je jednoznačne určené, aké sekvencie cieľenej liečby budú po ukončení prvej cieľenej liečby používané a hrazené. V prípade modelovania následnej liečby by liečebná sekvencia v intervenčnom ramene mohla hypoteticky vyzerať nasledovne: NIPO → ECU → EFGA → SOC, v prípade komparačného ramena napr.: ECU → EFGA → SOC. V takomto prípade je nákladová efektívnosť NIPO ovplyvnená porovnaním voči SOC. Nakoľko DR nemodeluje možné pridanie Imaavy do liečebnej sekvencie, vyhýba sa potenciálnemu porovnaniu s SOC. Keďže Imaavy má podobné prínosy ako ECU a EFGA a cez CMA má stanovenú podobnú úhradu, je málo pravdepodobné, že modelovaním takejto sekvencie by vyšla liečba NIPO nákladovo efektívna v porovnaní s SOC, nakoľko liečba ECU a EFGA v nastavení NIHO pri súčasnej úhrade podmienky nákladovej efektívnosti voči SOC nespĺňa,
- spôsob modelovania času na cieľenej liečbe, keďže dlhodobé zotrvanie pacientov na liečbe je extrapolované z krátkodobých údajov zo štúdie Vivacity-MG3 a má relevantný vplyv na celkové náklady.

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. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a modelovanie iba pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). V predloženom modeli DR nie sú samostatne modelovaní pacienti, ktorí by boli vhodní na začatie liečby liekom Imaavy už v čase jeho vstupu do ZKL. Toto nastavenie akceptujeme, keďže v čase hodnotenia sú v predmetnej indikácii dostupné iné ciele liečby – ECU a EFGA, ktoré už mohli pokryť časť pacientov vhodných na cieľovú liečbu. Zároveň od začiatku hodnotenia došlo k vývoju dostupnosti ďalších cieľových liečebných možností v indikácii gMG. Predpokladáme preto, že trh je už čiastočne saturovaný a modelovanie samostatného PSVL by mohlo viesť k nadhodnoteniu dopadu na rozpočet. Toto nastavenie je však spojené s neistotou, keďže nevieme vylúčiť, že časť pacientov vhodných na cieľovú liečbu v klinickej praxi stále nie je liečená ECU ani EFGA a po zaradení lieku Imaavy by mohla liečbu začať.
- **Neakceptujeme** podiel refraktérnych pacientov použitý v predloženom modeli DR. V NIHO nastavení sme podiel refraktérnych pacientov upravili z ■■■ % na 11,25 %. DR v modeli predpokladal, že refraktérni pacienti tvoria ■■■ % pacientov s gMG, pričom vychádzal z publikácie Tomschik et al. 2020. Toto nastavenie neakceptujeme, keďže za vhodnejší považujeme podiel 11,25 %, ktorý bol použitý v predchádzajúcom NIHO hodnotení lieku Rystiggo [1] v indikácii refraktérnej gMG a je podporený vyjadrením osloveného odborníka v tomto hodnotení 9.2).
- **Neakceptujeme** pôvodný výpočet incidentných pacientov a odchodu pacientov z cieľovej skupiny v predloženom modeli DR. V NIHO nastavení sme vykonali technickú úpravu výpočtu tak, aby boli incidentní pacienti aj pacienti odchádzajúci z cieľovej skupiny priradení k správnejmu roku. Pôvodný výpočet DR neakceptujeme, keďže používal časovo posunuté hodnoty prevalence (incidentní pacienti pre konkrétny rok boli počítaní z prevalence z ďalšieho roku), čo mohlo viesť k nesprávnemu rozloženiu pacientov medzi jednotlivé roky. Úprava nemení metodický prístup k odvodeniu populácie.
- **Neakceptujeme** pôvodné odvodenie počtu pacientov vstupujúcich do liečby z ramena zlyhaných pacientov na inej liečbe v predloženom modeli DR. V NIHO nastavení sme vykonali technickú úpravu výpočtu tak, aby nedochádzalo k dvojitému započítaniu časti pacientov. V pôvodnom modeli DR boli pacienti po začatí liečby liekom Imaavy zároveň ponechaní v ramene pacientov vhodných na ďalšiu cieľovú liečbu, z ktorej sa počítajú pacienti vhodní na Imaavy po ich zlyhaní na predchádzajúcej liečbe. Uvedené mohlo viesť k ich opakovanému započítaniu v nasledujúcich rokoch (pacient liečený Imaavy by mohol po jeho zlyhaní znovu prechádzať na liečbu Imaavy). Tento postup neakceptujeme, keďže nadhodnocuje počet pacientov vstupujúcich na liečbu Imaavy. Úprava zabezpečuje, že pacienti začínajúci liečbu liekom Imaavy nie sú v modeli opäťovne započítaní ako pacienti vhodní na ďalšie začatie tej istej liečby.

Zároveň po tejto technickej úprave model nezahŕňa potenciálnych pacientov, ktorí by mohli začať liečbu liekom Imaavy až v 3. alebo ďalšej línii cieľovej liečby po predchádzajúcom zlyhaní alebo ukončení iných cieľových liečob. Tento predpoklad považujeme za akceptovateľný, keďže očakávame nízky počet takýchto pacientov a podľa dostupných informácií je opakované použitie viacerých cieľových liečob v klinickej praxi individuálne posudzované ZP na základe odôvodnenia lekára a splnenia IO (časť 9.6). Uvedené nastavenie však predstavuje limitáciu, keďže v klinickej praxi nemožno vylúčiť individuálne prípady podania Imaavy v 3. alebo ďalšej línii cieľovej liečby.

- **Neakceptujeme** predpokladaný nábeh penetrácie lieku Imaavy. V NIHO nastavení sme penetráciu upravili samostatne pre AChR+ pacientov a MuSK+ pacientov. U AChR+ pacientov začínajúcich liečbu bez

predchádzajúcej cieľenej liečby predpokladáme postupný nábeh penetrácie z ■ % v prvom roku na ■ % od tretieho roku. U AChR+ pacientov prechádzajúcich z predchádzajúcej cieľenej liečby predpokladáme nábeh zo ■ % v prvom roku na ■ % od tretieho roku. U incidentných MuSK+ pacientov sme predpokladali vyššiu penetráciu lieku Imaavy, a to ■ % v prvom roku, ■ % v druhom roku a ■ % od tretieho roku. Vyšší podiel pri MuSK+ pacientoch predpokladáme vzhľadom na to, že pre túto subpopuláciu v modeli neuvažujeme relevantný hrađený komparátor a očakávame preto vyššie zastúpenie lieku Imaavy medzi pacientmi vhodnými na začatie cieľenej liečby. DR v modeli predpokladal okamžitú stabilnú penetráciu na úrovni ■ % u nových AChR+ pacientov a ■ % u AChR+ pacientov po predchádzajúcej cieľenej liečbe (Tabuľka 16). Toto nastavenie neakceptujeme, keďže v súlade s odporúčaním metodologickej príručky [21] považujeme za vhodnejšie modelovať postupný nábeh penetrácie v čase. DR zároveň neuviedol zdôvodnenie, prečo by malo po vstupe novej liečby do ZKL dôjsť k okamžitému dosiahnutiu stabilného podielu pacientov liečených liekom Imaavy. DR taktiež samostatne nezohľadnil MuSK+ populáciu, pre ktorú sme v NIHO nastavení doplnili samostatný predpoklad penetrácie trhu.

- **Neakceptujeme** nezohľadnenie samostatnej populácie MuSK+ pacientov. V NIHO nastavení sme doplnili samostatné odvodenie MuSK+ pacientov vhodných na liečbu liekom Imaavy. V DR nastavení nebola MuSK+ populácia modelovaná samostatne, aj keď požadované IO zahŕňa aj pacientov s MuSK+ gMG. Toto nastavenie neakceptujeme, keďže MuSK+ populácia má dostupnú limitovanejšie možnosti liečby ako AChR+ populácia (v čase podania žiadosti nebola dostupná žiadna cieľená liečba pre túto populáciu, v súčasnosti je už dostupný liek Rystiggo, s ktorým ale vo výpočte neuvažujeme). V NIHO nastavení sme preto samostatne modelovali MuSK+ pacientov, ktorí sú vhodní na liečbu už v čase vstupu lieku do ZKL, ako aj incidentných MuSK+ pacientov vhodných na liečbu v ďalších rokoch. Zároveň sme upravili pôvodné odvodenie pacientov tak, aby MuSK+ pacienti neboli započítaní duplicitne v rámci AChR+ populácie. Pri MuSK+ populácii sme nemodelovali pacientov prechádzajúcich z predchádzajúcej cieľenej liečby, keďže v modeli neuvažujeme relevantný hrađený komparátor pre túto subpopuláciu. Z rovnakého dôvodu sme pri MuSK+ pacientoch nemodelovali náklady na nahrádzanú cieľenú liečbu.
- **Neakceptujeme** nastavenie modelovanej populácie použité v predložennom BIM¹¹. V NIHO nastavení sme modelovanú populáciu upravili z populácie AChR+ pacientov na populáciu zodpovedajúcu terapeutickú indikáciu, teda AChR+ alebo MuSK+ pacientov. DR v modeli ponechal nastavenie parametrov spotreby lieku, liečebnej odpovede a zotrvania na liečbe pre AChR+ populáciu. Toto nastavenie neakceptujeme, keďže v NIHO nastavení do modelu dopĺňame aj incidentných MuSK+ pacientov a ponechanie parametrov iba pre AChR+ populáciu by nebolo konzistentné s modelovanou cieľovou populáciou. Uvedená úprava je taktiež spojená s neistotou, keďže parametre použité v modeli vychádzajú zo štúdie Vivacity-MG3 pre populáciu pacientov AChR+ alebo MuSK+. V NIHO nastavení sme zároveň upravili zastúpenie MuSK+ pacientov v modelovanej populácii, ktoré nemusí zodpovedať zastúpeniu MuSK+ pacientov v štúdii. Nie je preto isté, či sú parametre zo spojenej populácie plne prenositeľné na NIHO modelovanú populáciu.
- **Neakceptujeme** náklady na nahrádzanú liečbu. V NIHO nastavení sme upravili náklady na lieky EFGA a ECU podľa aktuálnych MEA zmlúv. DR v modeli použil úhrady vychádzajúce zo ZKL, ktoré nezohľadňovali neverejné podmienky úhrady komparátorov. Limitáciou NIHO nastavenia je, že počet pacientov vhodných na liečbu odvodzujeme s prihliadnutím na očakávanú klinickú prax po dostupnosti viacerých cieľených liečob, zatiaľ čo náklady na nahrádzanú liečbu modelujeme iba cez relevantné komparátory EFGA a ECU v súlade s výberom komparátorov k dátumu podania žiadosti. Model preto nezachytáva náklady všetkých cieľených liečob, ktoré môžu byť v čase vstupu lieku Imaavy do klinickej praxe dostupné. Čistý dopad na rozpočet preto považujeme za orientačný.
- **Neakceptujeme** priemerný ročný počet liečebných cyklov komparátora EFGA použitý DR. DR použil hodnotu 6,2 cyklu za rok, ktorú odvodil na základe publikovaných zdrojov uvedených vo FER. V NIHO nastavení sme priemerný ročný počet cyklov EFGA upravili na 3,75 cyklu za rok, podobne ako vo FEM. Hodnota bola odvodená z odpovedí ZP, pričom vo výpočte bol použitý vážený priemer podľa podielu poistencov jednotlivých ZP. Bližšie vysvetlenie je v časti 5.1.6 (Tabuľka 12).

¹¹ Model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model)

Tabuľka 16: Odvodenie počtu pacientov začínajúcich liečbu liekom Imaavy v NIHO nastavení

	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu – PSVL, MuSK+	20					
Penetrácia pre rameno PSVL, MuSK+	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy z ramena PSVL, MuSK+ (riadok a)	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu z ramena incidentných pacientov – časť PBVL, AChR+	-	■	■	■	■	■
Penetrácia pre rameno incidentných pacientov – časť PBVL, AChR+	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy z ramena incidentných pacientov - časť PBVL, AChR+ (riadok b)	-	■	■	■	■	■
Počet AChR+ pacientov vyžadujúcich zmenu cieľovej liečby	-	■	■	■	■	■
Penetrácia Imaavy u AChR+ pacientov vyžadujúcich zmenu cieľovej liečby	-	■	■	■	■	■
Počet AChR+ pacientov začínajúcich liečbu Imaavy po zmene cieľovej liečby – časť PBVL, AChR+ (riadok c)	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu z ramena incidentných pacientov – časť PBVL, MuSK+	-	■	■	■	■	■
Penetrácia pre rameno incidentných pacientov – časť PBVL, MuSK+	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy z ramena PBVL, MuSK+ (riadok d)	-	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy spolu (riadok a + b + c + d)	-	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 17: Cieľová populácia a počet pacientov začínajúcich liečbu Imaavy podľa NIHO nastavenia

Riadok	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovanej indikácie	% podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	Počet pacientov s dg. G70.0, ktorým bolo v roku 2023 predpísané parasymptomimetikum, ATC N07A	-	1 899	NCZI (2023)
b = % podiel * a	Z toho pacienti s generalizovanou myasténiou gravis (gMG)	82,50 %	1 567	Rystiggo, NIHO hodnotenie L143, Tabuľka 37, str. 65
c = % podiel * b	Z toho pacienti nedostatočne kompenzovaní na štandardnej liečbe / vhodní na pridanie cieľovej liečby	11,25 %	176	Rystiggo, NIHO hodnotenie L143, Tabuľka 37, str. 65; podporené vyjadrením odborníka k lieku Imaavy
d = % podiel * c	Z toho anti-AChR pozitívni pacienti	87,58 %	154	štúdia VIVACITY-MG3
e = % podiel * c	Z toho anti-MuSK pozitívni pacienti	10,46 %	18	štúdia VIVACITY-MG3
f = d + e	Cieľová populácia pre rok 2023		173	

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

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Imaavy (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade, zahŕňajúcej balenia 300 mg aj 1 200 mg, v tretí rok od predpokladaného zaradenia lieku do ZKL vo výške ■■■■■ € a čistý dopad liečby liekom Imaavy pri nákladovo efektívnej úhrade, zahŕňajúcej balenia 300 mg aj 1 200 mg, odhadujeme v treťom roku vo výške ■■■■■ €.

- Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou. Hlavnými zdrojmi neistoty sú odhad veľkosti cieľovej populácie, najmä podiel refraktérnych pacientov vhodných na cieľnú liečbu, predpokladaný nábeh penetrácie lieku Imaavy v populácii AChR+ a MuSK+ pacientov, samostatné modelovanie MuSK+ populácie za predpokladu, že neexistuje vhodná liečba pre pacientov MuSK+ a prenositeľnosť parametrov spotreby lieku, liečebnej odpovede a zotrvania na liečbe na NIHO modelovanú populáciu zo spoločnej populácie zo štúdie Vivacity-MG3. Neistotu predstavuje aj zjednodušené modelovanie pacientov po predchádzajúcej cieľovej liečbe, keďže model po technickej úprave odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu NIPO nezahŕňa pacientov, ktorí by mohli začať liečbu liekom Imaavy až v 3. alebo ďalšej línii cieľovej liečby. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18 a Tabuľka 19).

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027	2028	2029	2030	2031
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Imaavy pri požadovanej úhrade (■ € za balenie 300 mg)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri požadovanej úhrade (■ € za balenie 1 200 mg)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie 300 mg)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie 1 200 mg)	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu ECU + SOC / EFGA + SOC	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €	■ €	■ €

*Predpokladaný dátum vstupu 1.1.2027.

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

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	I	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Imaavy pri požadovanej úhrade (■ € za balenie 300 mg)	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri požadovanej úhrade (■ € za balenie 1 200 mg)	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie 300 mg)	■ €	■ €	■ €
Náklady na liek Imaavy pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € za balenie 1 200 mg)	■ €	■ €	■ €
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €
Náklady na nahrádzanú liečbu ECU + SOC / EFGA + SOC	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■ €	■ €	■ €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■ €	■ €	■ €

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva 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)

Implementácia NIPO predstavuje pre pacientov s gMG ďalšiu cieľnú liečebnú možnosť v kombinácii s SOC. Podľa EMA je Imaavy indikovaný u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s AChR+ alebo MuSK+ gMG [9, 23]. Oslovený odborník uviedol, že hodnotené liečivo má klinický prínos pre pacientov, ktorí nereagujú dostatočne na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, pričom účinnosť NIPO považuje za porovnateľnú s už kategorizovanými biologickými liečbami. Za významný prínos považuje aj kortikoidy šetriaci účinok, ktorý môže znížiť riziko nežiaducich účinkov dlhodobej kortikoterapie a tým priaznivo ovplyvniť kvalitu života pacientov. Osobitný význam môže mať dostupnosť ďalšej cieľenej liečebnej možnosti u dospievajúcich pacientov, keďže v tejto populácii sú

dostupné liečebné alternatívy užšie než u dospelých pacientov. Navyše NIPO predstavuje v pediatrickej populácii možnosť liečby s odlišným mechanizmom účinku.

Podľa SPC môže podávanie NIPO viesť k infúznym a hypersenzitívnym reakciám vrátane hláseného prípadu anafylaxie, k zvýšeniu hladín lipidov v plazme, k zvýšenému riziku infekcií vrátane reaktivácie latentných vírusových infekcií a k obmedzeniam pri očkovaní živými alebo oslabenými vakcínami [9]. Vzhľadom na predpoklad podobnej bezpečnosti sme neidentifikovali dodatočnú etickú stratu na zdraví oproti komparátorom ECU + SOC a EFGA + SOC. Implementácia NIPO preto zásadne nemení charakter bezpečnostných otázok oproti už dostupným cieľovým liečebným možnostiam, ale vyžaduje zohľadnenie známych rizík uvedených v SPC. Napriek týmto neistotám EMA uzavrela, že pomer prínosu a rizika je v schválenej indikácii priaznivý [9, 23].

Prínosy a straty na zdraví sa neobmedzujú len na samotných pacientov. V patientskom vstupe predchádzajúceho NIHO hodnotenia lieku Rystiggo [1] v rovnakej indikácii sa uvádza, že gMG má výrazný dopad na každodenné fungovanie, vrátane pohyblivosti, sebaobsluhy, prehĺtania, reči, dýchania a psychickej pohody. Zlepšenie kontroly ochorenia preto môže nepriamo znížiť záťaž rodinných príslušníkov a opatrovateľov, najmä ak sa zníži potreba pomoci pri bežných denných aktivitách alebo frekvencia exacerbácií. Na druhej strane, keďže ide o intravenózne podávanú biologickú liečbu, časť záťaže sa môže presunúť do oblasti logistiky a organizácie poskytovania zdravotnej starostlivosti. Neidentifikovali sme však, že by použitie technológie viedlo k nadbytočnej diagnostike.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Neidentifikovali sme, že by implementácia NIPO stavala zdravotníckych pracovníkov do novej alebo eticky konfliktnej pozície. Hodnotená technológia predstavuje ďalšiu cieľnú liečebnú možnosť pre pacientov s nedostatočne kontrolovanou gMG a jej použitie je v súlade s cieľom zdravotníckych pracovníkov zlepšiť kontrolu ochorenia a kvalitu života pacientov. Oslovený odborník neuviedol žiadne profesijné alebo etické námietky voči implementácii technológie. Naopak, uviedol, že za problematickú považuje nedostupnosť liečiva pre pacientov, ktorí z neho môžu profitovať.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

NIPO predstavuje ďalšiu alternatívu k aktuálne dostupným liečebným možnostiam liečby refraktérnej gMG. V klinickej praxi je preto možné, že NIPO bude predstavovať ďalšiu liečebnú líniu liečby u pacientov, ktorí predtým zlyhali na ECU/EFGA. Účinnosť NIPO v ďalších líniách (obzvlášť po zlyhaní na liečebnej alternatíve s rovnakým mechanizmom účinku) je otázná. Použitie NIPO v tejto situácii preto môže viesť k navýšeniu celkových nákladov na liečbu pri nejasnom klinickom prínose.

7.2. Organizačné aspekty

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

NIPO sa podľa SPC podáva ako i.v. infúzia zdravotníckym pracovníkom a liečba má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s neuromuskulárnymi poruchami. Z organizačného hľadiska to znamená potrebu ambulantného alebo stacionárneho podávania v zdravotníckom zariadení s personálom schopným pripraviť infúziu a monitorovať pacienta po podaní. Nejde teda o liečbu, ktorú by si pacient podával samostatne doma [9].

Podľa navrhovaného IO má byť hrazená liečba indikovaná len na určených neurologických pracoviskách a podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. V porovnaní s ECU NIPO nepredstavuje zásadne

odlišný organizačný model poskytovania zdravotnej starostlivosti, keďže obe liečby vyžadujú intravenózne podanie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. V prípade EFGA je potrebné zohľadniť dostupnosť subkutánnej formy, ktorá môže byť po úvodných podaniach a zaškolení podávaná aj v domácom prostredí.

Implementácia technológie si nevyžaduje špeciálne diagnostické testy nad rámec bežnej diagnostiky gMG a potvrdenia AChR alebo MuSK statusu, ktoré sú už súčasťou štandardného manažmentu pacienta. Podľa SPC je pri NIPO potrebné zohľadniť špecifické bezpečnostné opatrenia, najmä sledovanie príznakov infekcie počas liečby a vyšetrenie hladín lipidov v plazme približne 12 týždňov po začatí liečby. U dospelých a pacientov s vysokou telesnou hmotnosťou alebo indexom telesnej hmotnosti (z angl. Body Mass Index, BMI) sa má zvážiť aj ďalšie pravidelné monitorovanie [9]. Keďže aj pri ECU a EFGA sú potrebné bezpečnostné opatrenia a monitorovanie pacienta, NIPO nevnímame ako liečbu so zásadne odlišnými požiadavkami na sledovanie bezpečnosti oproti relevantným komparátorom [9]. Neidentifikovali sme potrebu osobitného zaškoľovania pacienta alebo opatrovateľa, keďže liek sa nepodáva samostatne v domácom prostredí.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa navrhovaného IO má byť hradená liečba indikovaná na určených neurologických pracoviskách a zároveň podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia je viazaný na odbor neurológia (NEU).

Za rozhodujúce kritérium spôsobilosti na liečbu považujeme najmä nedostatočnú kontrolu ochorenia napriek adekvátnej štandardnej liečbe. Oslovený odborník uviedol, že indikáciou je vysoko aktívna MG s pretrvávajúcou myastenickou symptomaticou, konkrétne MG-ADL 6 bodov a viac napriek adekvátnej liečbe alebo opakovaná potreba záchrannej terapie počas roka. Rozhodovanie o začatí liečby má byť založené nielen na diagnostickom potvrdení ochorenia, ale aj na posúdení aktivity ochorenia a nedostatočnej odpovede na predchádzajúcu liečbu.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti s gMG očakávajú od novej liečby najmä zlepšenie kontroly ochorenia, menšiu záťaž symptómov a zlepšenie kvality života. V patientskom vstupe predchádzajúceho NIHO hodnotenia lieku Rystiggo [1] v rovnakej indikácii sa uvádza, že pacienti si želajú stabilizáciu zdravotného stavu, menej nežiaducich účinkov a možnosť lepšie fungovať v každodennom živote, vrátane plánovania denných aktivít a väčšej miery samostatnosti. Tieto očakávania sú v súlade aj s odborným vstupom, podľa ktorého môže mať hodnotené liečivo prínos u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu a môže mať aj kortikoidy šetriaci účinok. Priamu skúsenosť pacientov s hodnotenou technológiou v slovenskej klinickej praxi sme neidentifikovali.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Oslovený odborník uviedol, že situácia sa po kategorizácii cielených liečiv zlepšila najmä u pacientov s AChR+ gMG, avšak v prípade MuSK+ pacientov je prístup k moderným terapiám stále horší. Z pohľadu rovnosti v prístupe tak môže byť znevýhodnená najmä podskupina MuSK+ pacientov.

Ďalším faktorom, ktorý môže obmedziť rovný prístup k liečbe, je viazanosť podávania na špecializované neurologické pracoviská a potreba predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne. Dochádzanie môže predstavovať bariéru najmä pre pacientov s horšou mobilitou alebo pre pacientov dochádzajúcich z väčšej vzdialenosti. Podľa odborného vstupu sú však pacienti s ťažšou formou ochorenia už v súčasnosti dispenzarizovaní v špecializovaných centrách, preto nepredpokladáme významné zhoršenie rovnosti v prístupe z tohto pohľadu oproti súčasnému stavu [2].

V patientskom vstupe použitom z predchádzajúceho NIHO hodnotenia [1] sa uvádza, že zhoršený prístup k liečbe môžu mať aj nediagnostikovaní pacienti alebo pacienti s nesprávne stanovenou diagnózou. Riešením je podľa patientskej organizácie zvyšovanie povedomia o ochorení medzi odbornou verejnosťou.

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

Pacienti s gMG očakávajú od novej liečby najmä zlepšenie fyzickej aj psychickej výkonnosti, väčšiu samostatnosť pri každodenných aktivitách a aspoň čiastočný návrat do pracovného prostredia. V patientskom vstupe prevzatom z hodnotenia lieku Rystiggo [1] sa uvádza, že pacienti dúfajú v stabilizáciu zdravotného stavu, zachovanie mobility, menšiu závislosť od pomoci blízkych a zlepšenie finančnej nezávislosti. Podobne aj NIHO hodnotenie lieku Zilbrysq uvádza, že adekvátna liečba môže pacientom umožniť návrat do bežného fungovania s menšími obmedzeniami [18].

Priamu skúsenosť pacientov s liečbou Imaavy v slovenskej klinickej praxi sme neidentifikovali. Oproti relevantným komparátorom nepredpokladáme zásadne odlišný charakter vplyvu na každodenný život.

7.3.4 Komunikácia lekár – pacient (H0203)

Z pohľadu komunikácie lekár – pacient sme neidentifikovali pri liečbe liekom Imaavy zásadne odlišné požiadavky oproti iným cieleným liečbam gMG. Pacient má byť zrozumiteľne poučený najmä o očakávanom prínose liečby, o potrebe pravidelného i.v. podávania v zdravotníckom zariadení a o tom, že ide o prídavnú liečbu k SOC, nie o jej náhradu.

Zároveň je potrebné pacientovi komunikovať riziká a situácie, pri ktorých má kontaktovať lekára, najmä príznaky infekcie vrátane pásového oparu, potrebu informovať o očkovaní a o súbežnej liečbe inými imunoglobulínmi alebo terapeutickými protilátkami. Podľa SPC sa majú po liečbe sledovať aj hladiny lipidov v krvi [9].

Z patientskeho vstupu použitého v predchádzajúcich NIHO hodnoteniach [18] gMG vyplýva, že pre adhérenciu je dôležitá korektná a otvorená komunikácia bez vytvárania nereálnych očakávaní. Pacienti majú rozumieť tomu, ako liečivo funguje, a nemajú mať obavu pýtať sa na nežiaduce účinky alebo ich nahlásiť. Ako užitočný sa javí aj jednoduchý a zrozumiteľný písomný sprievodca pre pacienta. Rovnaký komunikačný prístup považujeme za vhodný aj pri liečbe Imaavy.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Zraniteľnou skupinou sú najmä pacienti s aktívnou infekciou alebo so zvýšeným rizikom infekcií, keďže liečba môže zvyšovať riziko infekcií a jej začatie sa má pri klinicky významnej aktívnej infekcii odložiť [9].

Ďalšiu zraniteľnú skupinu predstavujú pacienti s ochorením triedy V podľa MGFA, t. j. pacienti v myastenickej kríze, keďže liečba v tejto populácii nebola skúmaná. Riziko ujmy na zdraví môže byť vyššie aj u pacientov so sklonom k reakciám z precitlivenosti alebo k reakciám súvisiacim s infúziou. V SPC je opísaný aj prípad anafylaxie. Zraniteľnou skupinou sú aj gravidné a dojčiacie ženy, keďže údaje o použití NIPO v gravidite a počas dojčenia sú obmedzené a liečba sa má zvážiť len po posúdení pomeru prínosu a rizika [9].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] Gáliková K., Piovarči I., Kozák D., Tomek F.: Liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L143; 2025; Bratislava: NIHO.
- [2] Colotková, K., Kráľovičová K., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu myasténie gravis. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 47; 2024; Bratislava: NIHO.
- [3] Sussman J., Farrugia M. E., Maddison P., et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Practical Neurology. 2015;15(3):199-206. Dostupné z: <https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/3/199.full.pdf>.
- [4] Jacob S., Farrugia M. E., Hewamadduma C., et al. Association of British Neurologists (ABN) autoimmune myasthenia gravis management guidelines (2025 update). Practical Neurology. 2025;25:422-437. Dostupné z: <https://www.uems-neuroboard.org/web/images/docs/exam/2026/1-ABN-autoimmune-myasthenia-gravis-management-guidelines-2025update.pdf>.
- [5] Deymeer F. Myasthenia gravis: MuSK MG, late-onset MG and ocular MG. Acta Myologica. 2020;39(4):345-352. doi:10.36185/2532-1900-038. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7783433/>.
- [6] O'Connell K., Ramdas S., Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Frontiers in Neurology. 2020;11:743. doi:10.3389/fneur.2020.00743. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7393473/pdf/fneur-11-00743.pdf>.
- [7] EMA; SPC lieku Soliris; dostupné 05/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf.
- [8] Martinka I., Turčanová Koprušáková M., Cibulčík F., Kurča E., Gurčík L., Hajaš G., Zacharová E., Špalek P. Diagnostika a manažment pacienta s myasténiou gravis – odporúčania pre prax. Dostupné z: <https://nmo.sk/files/odporucanie-Myasthenia-gravis-odporucania-pre-prax.pdf>.
- [9] EMA; SPC lieku Imaavy; dostupné 05/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imaavy-epar-product-information_sk.pdf.
- [10] EMA; Imaavy; dostupné 05/2026 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imaavy#authorisation-details>.
- [11] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov; dostupné 04/2026 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.
- [12] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Imaavy a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38677 / 38678 – typ A1N – Imaavy (nipocalimab). Dostupné 4/2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38677>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [13] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; dostupné 03/2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>.
- [14] Zdravotná poisťovňa Dôvera; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Dôvera nad rámec kategorizácie; dostupné 03/2026 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>.
- [15] Zdravotná poisťovňa Union; Zoznam liekov, ktoré hradí zdravotná poisťovňa Union nad rámec kategorizácie; dostupné 03/2026 na: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>.
- [16] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca; rok 2023; dostupné 04/2026 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.
- [17] Canada's Drug Agency. Nipocalimab (Imaavy): Reimbursement Review Report. SR0905. 2026. Dostupné z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0905_Imaavy_DRAFT_Main_Report.pdf.
- [18] Gáliková K., Juračka M., Piovarči I.: Liečivo zilukoplan (Zilbrysq) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL128; 2025; Bratislava: NIHO.
- [19] Colotková K., Kráľovič N.: Liečivo ravulizumab (Ultomiris) liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL124A; 2025; Bratislava: NIHO.
- [20] EMA; SPC lieku Vyvgart; dostupné 05/2026 na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_sk.pdf.

- [21] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku. Dostupné online z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>.
- [22] Rodolico C., Bonanno C., Toscano A., Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:660. doi:10.3389/fneur.2020.00660. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793097/>.
- [23] EMA; Imaavy: EPAR – Public assessment report; dostupné 05/2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imaavy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [24] Vivacity-MG3. A Study of Nipocalimab Administered to Participants With Generalized Myasthenia Gravis (NCT04951622). ClinicalTrials.gov. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622>.
- [25] Vibrance-mg. A Study of Nipocalimab Administered to Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis (NCT05265273). ClinicalTrials.gov. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273>.
- [26] Antozzi C., Vu T., Ramchandren S., et al. Long-term Safety and Efficacy of Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis: Vivacity-MG3 Open-Label Extension Phase Results. MGFA 2025 Scientific Session at AANEM. Dostupné z: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/neuroscience/2025/mgfa/long-term-safety-and-efficacy-of-nipocalimab-in-generalized-myasthenia-gravis-vivacity-mg3-open-label-extension-phase-results.pdf>.
- [27] Antozzi C., Bril V., Benatar M., et al. Nipocalimab in anti-acetylcholine receptor or anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive generalised myasthenia gravis (VIVACITY-MG3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2025. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00498-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(24)00498-8/abstract).
- [28] ClinicalTrials.gov. Protocol for study NCT04951622: A Study of Nipocalimab Administered to Participants With Generalized Myasthenia Gravis. Dostupné z: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/22/NCT04951622/Prot_000.pdf.
- [29] Príloha k farmakoekonomickému rozboru lieku Imaavy – ITC Report. Dostupné 4/2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38677>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [30] Strober J., Black S., Fitzgibbon M., et al. *Safety and Efficacy Results of Nipocalimab in Adolescents with Generalized Myasthenia Gravis During Active-Treatment and Long-Term Extension Phases: vibrance-mg Phase 2/3 Study*. Prezentované na MGFA Scientific Session v rámci AANEM Annual Meeting; 29. 10. 2025; San Francisco, USA. Dostupné na: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/neuroscience/2025/mgfa/safety-and-efficacy-results-of-nipocalimab-in-adolescents-with-generalized-myasthenia-gravis-during.pdf>.
- [31] Johnson & Johnson Medical Connect. *IMAAVY – Overview of the Phase 2/3 Vibrance-mg Clinical Trial*. Aktualizované 20. 11. 2025. Dostupné na: <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/imaavy/medical-content/imaavy-overview-of-the-phase-23-vibrance-mg-clinical-trial>.
- [32] ADAPT. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (ADAPT) (NCT03669588). ClinicalTrials.gov. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588>.
- [33] REGAIN. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN) (NCT01997229). ClinicalTrials.gov. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229>.
- [34] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [35] Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 zo 16. apríla 2014 o klinických skúšaních humánnych liekov a o zrušení smernice 2001/20/ES. Úradný vestník Európskej únie. 2014. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32014R0536&utm>.
- [36] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [37] Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou. Dostupné z: <https://www.udzs-sk.sk/urad/oznamy-uradu/>.
- [38] Databáza jednotkových nákladov. Dostupné z: <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo **nipokalimab (liek Imaavy)** ako prídavná terapia k štandardnej liečbe na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s generalizovanou myasténiou gravis, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	MUDr. Ivan Martinka, PhD
Názov organizácie	Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
Pracovná pozícia	neuroológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	

Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Relevantné klinické ukazovatele môžu byť klinimetrické škály hodnotiace vplyv ochorenia na aktivity denného života (MG-ADL – myasthenia gravis activities of daily living) a klinický obraz (QMG – Quantitative Myasthenia Gravis). MG-ADL je ľahšie vykonateľné v podmienkach bežnej ambulancie 2. V prípade MG-ADL je to pokles o 2 a viac bodov, pri QMG o 3 a viac bodov 3. Podobne ako doteraz kategorizované biologické preparáty (efgartigimod, ekulizumab, rozanolixizumab) má klinický prínos pre pacientov, ktorí nereagujú dostatočne na konvenčnú liečbu a/alebo im rozvoj nežiaducich účinkov či konkomitantná terapia neumožňujú adekvátnu liečbu v požadovaných dávkach. Hodnotené liečivo Imaavy je porovnateľne účinné ako ostatné biologické preparáty. Všetky tieto liečivá majú aj kortikoidy šetriaci účinok a znižujú riziko rozvoja nežiaducich účinkov kortikoterapie, ktoré môžu zásadne zhoršiť kvalitu života. Na rozdiel od ekulizumabu a efgartigimodu má rovnako ako rozanolixizumab indikáciu aj na liečbu u anti-MuSK séropozitívnej myasténie gravis.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Predpokladám, že každý rok môže pribudnúť asi 10 až 20 pacientov vhodných na liečbu. Do tejto skupiny patria pacienti, u ktorých zlyháva konvenčná liečba kortikosteroidmi a/alebo nesteroidnými imunosupresívami alebo nedostatočne reagujú na iný biologický preparát alebo ho netolerujú. 2. Liečivo je efektívne u vysoko aktívnej generalizovanej myasténie gravis, anti-AChR aj anti-MuSK séropozitívnej
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Liečivo nemá indikácie, pre ktoré by sme ho používali off label
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 5. Aký podiel (%) dospelých pacientov na Slovensku tvorí populácia pacientov pozitívnych na protilátky proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK)	1. Pacient s klinickými príznakmi sa dostáva obvykle cez praktického lekára, prípadne od oftalmológa alebo ORL lekára k neurológovi. Neurológ ochorenie sám diagnostikuje a lieči alebo odosiela pacienta do špecializovanej neuromuskulárnej ambulancie. Ochorenie je diagnostikované na základe klinického obrazu, anamnézy a pozitívneho titra protilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK – muscle specific kinase) a/alebo na základe výsledkov elektrofyziologických vyšetrení (pozitívny dekrement amplitúdy a arey CMAP) a/alebo pozitívneho výsledku farmakologického reparačného restu so syntostigmínom 2. V súčasnej klinickej praxi je zlatým štandardom liečby generalizovanej myasténie gravis liečba inhibítormi acetylcholínestarázy predilekčne v perorálnej forme a kombinovaná perorálna

• s generalizovanou myasténiou gravis (gMG), • s refraktérnou gMG? 6. Aká liečba je na Slovensku používaná u dospelých pacientov pozitívnych na protilátky proti MuSK • s gMG, • s refraktérnou gMG? 7. Aký podiel (%) dospelých pacientov s refraktérnou gMG je v klinickej praxi liečených štandardnou liečbou v kombinácii s intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) alebo plazmaferézou (PLEX)? 8. Ako sú na Slovensku v klinickej praxi liečení adolescenti (vo veku 12 rokov a starší) s gMG po zlyhaní konvenčnej liečby (inhibítory acetylcholinesterázy/stigmíny, glukokortikoidy a nesteroidné imunosupresíva)? V čom spočívajú rozdiely v liečbe adolescentov v porovnaní s dospelou populáciou v prípade: • gMG, • refraktérnej gMG?	imunospresívna liečba (prednison v maximálnej dávke 1 mg/kg a napr. azatioprin v dávke 2-4 mg/kg). V prípade refraktérnych foriem MG sa používala liečba i.v. imunoglobulínom v mesačných intervaloch v dávke max. 1g/kg, ale to nie je štandardná liečba. V okamihu dobrej dostupnosti biologickej liečby dávame prednosť týmto preparátom- efgartigimod, rozanolixizumab, ekulizumab 3. Napísali sme národné odporúčanie pre diagnostiku a liečbu myasténiou gravis. Tento článok schválil výbor Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti a tieto odporúčania sú uvedené na stránke sekcie. Ale tieto odporúčania v podstate nemajú charakter štandardného postupu a odvíjajú sa zo zahraničných guidelines, hlavne nemeckých 4. Po hodnotením liečiva môžeme zvážiť ako možnosti liečby efgartigimod a ekulizumab, ravulizumab, rozanolixizumab. Ako možná eskalácia liečby by mohol pripadať do úvahy aj rituximab, ktorý je efektívny hlavne v liečbe refraktérnej anti-MuSK séropozitívnej MG. U anti-AChR séropozitívnej MG je vo viacerých krajinách tiež využívaný, napr. v škandinávskych krajinách aj ako liek prvej voľby . 5. Celosvetovo je podiel pacientov s generalizovanou antiMuSK séropozitívnu MG do 5%. U nás je to maximálne 2,5 %. Z refraktérnej gMG tvoria asi 5-10%, lebo všeobecne anti-MuSK gMG horšie reaguje na liečbu 6. U gMG je ako štandardná liečba indikovaná kombinácia inhibítora acetylcholinesterázy, kortikosteroidov a nesteroidného imunosupresíva (v prvej línii azatioprin, v druhej cyklosporín A alebo mykofenolát mofetil). Ako intervenčná liečba sa využíva plazmaferéza alebo i.v. imunoglobulín. U refraktérnej anti-MuSK gMG je ako liek voľby okrem kortikoterapie a inhibítora acetylcholinesterázy rituximab. Aktuálne bude k dispozícii aj rozanolixizumab. 7. Aktuálne sa už snažíme liečiť pacientov s refraktérnou gMG biologickou liečbou. PLEX sa ako udržiavacia liečba nepoužíva. V prípade IVIg ho používame do 5% pacientov, a to tých, ktorí z logistických dôvodov nevedia dochádzať na podávanie biologickej liečby. Ale to sa bude dať preklenúť liekmi, ktoré je možné podať subkutánne mimo nemocnice (napr. zilucoplan) 8. K tejto téme sa neviem zodpovedne vyjadriť , nemám skúsenosti s liečbou detí. Ale u refraktérnej formy v praxi nevidím rozdiely v liečbe- možno by som preferoval viac inhibítory komplementu, keďže sú s nimi dlhoročné skúsenosti pri napríklad paroxysmálnej nočnej hemoglobínúrii alebo atypického hemolytického uremického syndrómu
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Komparátory (konvenčnú perorálnu imunosupresívnu liečbu) môže ordinovať akýkoľvek neurológ. I.v. imunoglobulín môže byť podávaný po dohovore s neuromuskulárnymi centrami aj na bežnom

	neurologickom oddelení alebo príslušnom stacionári neurologického oddelenia. Hodnotené liečivo, ako aj ekulizumab a efgartigimod sú podávané len v na to určených centrách (uvedené v kategorizačnom rozhodnutí) a to v prostredí ambulancie - v našom prípade cestou denného stacionára neurologickej kliniky.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V súčasnosti sa s kategorizáciou dvoch liekov určených na liečbu vysoko aktívnej MG (ekulizumab, efgartigimod) zlepšila situácia pacientov s vysoko aktívnou generalizovanou MG AChR séropozitívnu formou. Tieto liečivá ale nemajú indikáciu na liečbu anti-MuSK séropozitívnej MG, u ktorých je t.č. k dispozícii rituximab po schválení výnimky a najnovšie aj rozanolixizumab. Takže aj v tejto skupine sa prístup k moderným liečbam zlepšil, ale v porovnaní s AChR séropozitívnu Mg je to stále horšie, čo by pomohlo vylepšiť schválenie nipocalimabu. Skupina C5 inhibítorov komplementu je charakteristická dobrou kontrolou ochorenia (možno aj lepšou ako antagonisty FcRn) - vidím problém, že jediným schváleným preparátom schváleným v liečbe gMG je ekulizumab, ktorý má veľmi nešťastnú schému podávania a vidím priestor pre C5 inhibítory pre viac pacientov, ak by sa schválili aj preparáty s lepšou schémou podávania ako ekulizumab.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Stiahnutie každého liečiva prospešného pre pacientov je morálny problém (hlavne by , implementácia v tomto prípade nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Mal by ho predpisovať neurológ erudovaný v liečbe neuromuskulárnych ochorení zo špecializovaného centra, resp. ambulancie Indikáciou je vysoko aktívna MG , AChR séropozitívna aj MuSK séropozitívna t.j. pacient má pretrvávajúcu myastenickú symptomatiku (MG ADL 6 bodov a viac) napriek adekvátnej liečbe alebo opakovane potrebuje počas roka rescue terapiu
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Všetky problémy som pomenoval vyššie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Generalizovaná myasténia gravis je závažné ochorenie s výrazným dopadom na kvalitu života pacienta - Väčšina pacientov reaguje veľmi dobre na konvenčnú liečbu a miera ich nežiaducich účinkov je tolerovateľná - Existuje asi 10 % pacientov s vysoko aktívnou MG, ktorí vyžadujú eskaláciu liečby: inhibítory komplementu, resp. antagonisty neonatálneho Fc - receptoru - Nipocalimab je liečivo zo skupiny antagonistov neonatálneho Fc receptoru, indikované na liečbu vysoko aktívnej MG nereagujúcej dostatočne na - konvenčnú liečbu - Je indikovaný nielen na liečbu anti-AChR séropozitívnej MG, ale aj na liečbu anti-MuSK pozitívnej MG. Predstavoval by ďalšiu dôležitú terapeutickú možnosť u pacientov s vysoko aktívnou generalizovanou MG	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V priebehu hodnotenia vznikla potreba doplniť odborný pohľad z klinickej praxe k otázke sekvenčného použitia cielených liečiv pri refraktérnej gMG a k odhadu podielu pacientov spĺňajúcich kritériá refraktérnej gMG. Z tohto dôvodu bol dňa 15. 5. 2026 prostredníctvom elektronickej komunikácie oslovený klinický odborník A so žiadosťou o zodpovedanie dopĺňujúcich otázok. Odpoveď klinického odborníka A bola doručená dňa 26. 5. 2026.

Na dopĺňujúce otázky klinický odborník A odpovedal nasledovne:

1. **V prípade pacienta, ktorý ukončí liečbu jedným cieleným liekom, považujete v klinickej praxi za vhodné následne indikovať iný cielený liek s rovnakým mechanizmom účinku, napr. prechod z lieku Vyvgart na liek Imaavy? Alebo by ste skôr predpokladali prechod na liek s odlišným mechanizmom účinku?**

„V tomto prípade by som považoval za rozumné skúsiť druhú skupinu liekov, napr. sekvencia FcRn inhibítor – C5 inhibítor.“

2. **V prípade pacienta, ktorý prejde z liečby s mechanizmom účinku inhibítora FcRn, napr. liekom Vyvgart, na liečbu inhibítom terminálneho komplementu C5, napr. liekom Soliris, považujete po zlyhaní liečby inhibítom C5 za klinicky opodstatnené opätovne indikovať liečbu inhibítom FcRn, napr. v sekvencii Vyvgart → Soliris → Imaavy?**

- **Alebo by podľa Vás mal pacient v klinickej praxi dostať najviac jeden liek s rovnakým mechanizmom účinku?**

„No ak by nefungoval napr. ani jeden z FcRn antagonistov a ekulizumab, boli by dve možnosti. Skúsiť buď iného FcRn antagonistu, keďže napr. Imaavy sa podáva pravidelne v dvojtyždňových intervaloch, môže byť takéto stabilné podanie účinnejšie ako podávanie v cykloch ako je to u efgratigimodu či rozanolixizumabu. Tiež by bolo možné vyskúšať z druhej skupiny zilucoplna. Tento má v porovnaní so skupinou ekulizumab/ravulizumab dve väzobné miesta účinku a mohol by byť účinnejší. Tretou variantom ktorá poskytuje veľké prísluby do budúcnosti je antiCD19 molekula inebilizumab. Tento však na Slovensku kategorizovaný nie je, ale už je schválený EMA. Ale je to úplne iný mechanizmus účinku a umožňoval by dokonca sekvenciu antiCD19. FcRn antagonistu/C5 inhibítora ako paušálnu iniciálnu schému liečby.“

3. **Vedeli by ste odhadnúť, aký percentuálny podiel pacientov s gMG v klinickej praxi spĺňa kritériá refraktérnej gMG podľa vyššie uvedenej definície?**

„Pôvodne naše údaje hovorili o max. 5%, ale potom sme si uvedomili že číslo je väčšie a tvorí asi 10-15 percent. Jednak ho tvoria novo diagnostikovaní, ktorí neprofitujú z liečby tak ako by sme dúfali, najmä majú rozvoj závažných NÚ konvenčnej liečby (najmä kortikoterapie), ktoré neumožňujú naplno indikovať liečbu. Druhou skupinou sú pacienti s dlhodobou MG (často aj z 80.-90. rokov), ktorých sme už považovali za pacientov, s ktorými sa nedá nič urobiť. Ale naše skúsenosti naznačujú, že práve títo pacienti s dlhodobou nízkou kvalitou života profitujú z liečbu pomerne výrazne.“

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva nipokalimab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 24.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 30.03.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
NIHO požiadalo DR o jednoznačné upresnenie, či zamýšľa používanie nipokalimabu už u pacientov pred zlyhaním na všetkých relevantných zložkách štandardnej liečby, alebo až u refraktérnych pacientov po zlyhaní na všetkých relevantných zložkách štandardnej liečby. Zároveň NIHO požiadalo o potvrdenie, či v prípade zamýšľaného použitia v refraktérnej populácii DR súhlasí s úpravou znenia indikačného obmedzenia tak, aby zodpovedalo aktuálne používaným cieľovým terapiám, pri ktorých je refraktérnosť pacienta jednoznačne definovaná.	DR uviedol, že pôvodne navrhované indikačné obmedzenie vychádzalo z formulácie SPC a z inklúzných kritérií registračných štúdií Vivacity-MG3 a Vibrance-mg, teda zo širšie definovanej populácie pacientov so suboptimálnou odpoveďou na štandardnú liečbu, nie výlučne z populácie refraktérnych pacientov. Zároveň však DR deklaroval, že na podnet NIHO súhlasí s úpravou indikačného obmedzenia tak, aby bola cieľová populácia zúžená na refraktérnych pacientov, čím sa zosúladi indikačné obmedzenie s výberom relevantných komparátorov ECU a EFGA. DR navrhol aj možné upravené znenie IO pre refraktérnu populáciu.	Odpoveď akceptujeme. Odpoveď DR objasnila zamýšľanú terapeutickú pozíciu lieku a zároveň potvrdila ochotu upraviť indikačné obmedzenie v smere navrhovanom NIHO. Uvedené upresnenie sme zohľadnili pri hodnotení relevantnej cieľovej populácie a pri posúdení relevantných komparátorov (časti 0, 3.7 a 3.8).

9.6. Komunikácia so zdravotnými poisťovňami

V priebehu hodnotenia vznikla potreba doplniť informácie z klinickej praxe o úhrade cieľovej liečby u pacientov s refraktérnou gMG zdravotnými poisťovňami. Z tohto dôvodu boli dňa 17.5.2026 oslovené zdravotné poisťovne Všeobecná zdravotná poisťovňa, a. s. (VŠZP), Union zdravotná poisťovňa, a. s. (Union) a Dôvera zdravotná poisťovňa, a. s. (Dôvera).

Zdravotným poisťovňam boli zaslané nasledujúce otázky:

- Koľko liečebných cyklov lieku Vyvgart je vo Vašej poisťovni priemerne hrađených na jedného pacienta s gMG za rok? Zodpovedanie tejto otázky považujeme za kľúčové pre správne posúdenie nákladovej efektívnosti lieku Imaavy. Zo strany poisťovní evidujeme, že liek Vyvgart je v klinickej praxi podávaný častejšie ako bolo očakávané.**
- V prípade pacienta, ktorý ukončí liečbu jedným cieľovým liekom, je z pohľadu úhrady možné následne schváliť iný cieľový liek s rovnakým mechanizmom účinku napr. prechod pacienta z lieku Vyvgart na liek Imaavy? Alebo by ste v takomto prípade schválili iba liečbu s odlišným mechanizmom účinku?**
- V prípade pacienta, ktorý prejde z liečby s mechanizmom účinku inhibítora FcRn, napr. liekom Vyvgart, na liečbu inhibítorom terminálneho komplementu C5, napr. liekom Soliris, je z pohľadu úhrady možné po zlyhaní liečby inhibítorom C5 následne schváliť opätovne liečbu inhibítorom FcRn, napr. v sekvencii Vyvgart → Soliris → Imaavy?**
 - Alebo je z pohľadu úhrady skôr predpokladom, že pacient môže mať hrađený najviac jeden liek s rovnakým mechanizmom účinku?**
- Vedeli by ste uviesť, aký percentuálny podiel pacientov s gMG vo Vašej poisťovni aktuálne spĺňa kritériá refraktérnej gMG podľa vyššie uvedenej definície? Ak takýto údaj neevidujete, veľmi by nám pomohol aj Váš kvalifikovaný odhad.**
- Koľko pediatrických, resp. dospelých pacientov vo veku 12 až 18 rokov aktuálne evidujete s refraktérnou gMG? Ak takýto údaj neevidujete, veľmi by nám pomohol aj Váš kvalifikovaný odhad.**

Odpovede poisťovní				
Otázka č.	VŠZP	Dôvera	Union	Vyhodnotenie odpovede
1.	V roku 2025 VŠZP hradila priemerne 3 liečebné cykly liekom Vyvgart na jedného pacienta s gMG.	Dôvera poskytla dáta o všetkých pacientoch, ktorým bol od kategorizácie hrazený liek Vyvgart. Po dodatočnom upresnení potvrdila, že údaj „počet cyklov“ predstavuje reálny počet cyklov, ktoré pacienti začali a ukončili, t. j. ktoré reálne dostali. Upravená Tabuľka 20 je uvedená nižšie.	Union eviduje priemerne 6 liečebných cyklov na poistenca, aktuálne v rozsahu 5 – 7 cyklov.	Odpovede ZP naznačujú rozdiely v reálnom počte hrazených cyklov lieku Vyvgart. Zatiaľ čo VŠZP uviedla priemer 3 cykly na pacienta za rok, Union uviedla priemer 6 cyklov. Dáta Dôvery umožňujú odvodiť reálne použitie na úrovni jednotlivých pacientov. Uvedené údaje boli zohľadnené vo FEM pri nastavení počtu cyklov liečby liekom Vyvgart, bližšie v časti 5.1.6.
2.	VŠZP uviedla, že otázka má byť smerovaná na odborníkov, keďže za liečbu pacienta je zodpovedný lekár.	Dôvera uviedla, že o indikácii a voľbe liečebného postupu rozhoduje ošetrojúci lekár a zdravotná poisťovňa posudzuje splnenie indikačných a úhradových kritérií príslušného lieku. Pri rovnakom mechanizme účinku môžu zohrávať úlohu ďalšie faktory, napr. odlišné dávkovanie alebo tvorba protilátok.	Union uviedla, že takýto prechod je teoreticky možný, najmä z dôvodu nežiaducich účinkov. Preferovanou voľbou by však pravdepodobne bol prechod na liečbu s odlišným mechanizmom účinku. Schválenie by bolo podmienené preferenciou a zdôvodnením indikujúceho lekára.	Poisťovne nevylúčili možnosť prechodu na iný liek s rovnakým mechanizmom účinku, avšak rozhodujúce by bolo klinické zdôvodnenie lekára a splnenie IO. Odpovede ZP boli zohľadnené. Bližšie v častiach 5.1.6 a 6.1.1.
3.	VŠZP uviedla, že otázka má byť smerovaná na odborníkov, keďže za liečbu pacienta je zodpovedný lekár.	Dôvera uviedla, že o liečbe rozhoduje lekár a zdravotná poisťovňa posudzuje splnenie indikačných obmedzení. Z pohľadu Dôvery môže nastať prípad, v ktorom by bola schválená sekvencia Vyvgart → Soliris → Imaavy.	Union uviedla, že v individuálnych prípadoch sekvenčnú liečbu nie je možné vylúčiť.	Odpovede Dôvery a Union podporujú predpoklad, že sekvenčné použitie cieľenej liečby s návratom k rovnakej triede mechanizmu účinku nie je z pohľadu úhrady vylúčené, ak je klinicky zdôvodnené a sú splnené úhradové podmienky. Odpovede ZP boli zohľadnené. Bližšie v častiach 5.1.6 a 6.1.1.
4.	VŠZP daným ukazovateľom nedisponuje. Uviedla však, že každý pacient so séropozitívnou myasténiou gravis môže byť potenciálnym budúcim pacientom.	Dôvera neposkytla podiel refraktérnych pacientov. Uviedla, že aktuálne eviduje 1 035 pacientov, ktorí dostávajú jeden alebo viac liekov zo skupín inhibítory acetylcholinesterázy,	Union uviedla, že spoľahlivými dátami o počte pacientov spĺňajúcich kritériá refraktérnej gMG nedisponuje.	Žiadna z oslovených poisťovní neposkytla spoľahlivý údaj o podiele pacientov s refraktérnou gMG. Odpovede preto nepodporujú priame odvodenie podielu

		kortikosteroidy, nesteroidné imunosupresíva alebo lieky Vyvgart/Soliris, čo predstavuje 0,06 % z celkového počtu poistencov.		refraktérnych pacientov.
5.	VŠZP neviduje žiadost o liečbu v pediatrickej indikácii a v súčasnosti neviduje žiadneho dospelajúceho pacienta do 18 rokov s refraktérnou gMG na liečbu liekom Vyvgart.	Dôvera uviedla 16 pacientov vo veku 12 až 18 rokov. Po dodatočnom upresnení potvrdila, že išlo o predvýber pacientov s MG, ktorí mali aspoň jeden z liekov zo štandardnej liečby, nie o pacientov s potvrdenou refraktérnou gMG.	Union uviedla, že podľa dostupných dát nevie identifikovať, či ide o refraktérnu formu generalizovaného ochorenia v zmysle kritérií. Individuálne žiadosti o úhradu podľa § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. aktuálne ani historicky neviduje.	Dostupné odpovede neidentifikovali žiadnu spoľahlivo potvrdenú skupinu dospelajúceho pacientov s refraktérnou gMG liečených cieľovou liečbou. Údaj 16 pacientov zo ZP Dôvera nemožno interpretovať ako počet pediatrických pacientov s refraktérnou gMG.

K otázke č. 1 Dôvera poskytla údaje o pacientoch s gMG, ktorým bol od kategorizácie hrađený liek Vyvgart. Vzhľadom na potrebu upresnenia interpretácie vybraných údajov prebehol dňa 12.6.2026 so ZP Dôvera videohovor a následná e-mailová komunikácia. ZP Dôvera následne potvrdila správnosť interpretácie odpovedí, súhlasila so zverejnením uvedených informácií a zaslala opravené údaje, ktoré uvádza Tabuľka 20.

Tabuľka 20: Prehľad pacientov s gMG evidovaných v ZP Dôvera, ktorým bol od kategorizácie hrađený liek Vyvgart

Pacient č.	Počet balení	Počet kusov lieku *	Obdobie *	Počet cyklov *	Poznámka **
1	8	2	od 29.9.2024 do 17.1.2025	1	Soliris
2	24	2	od 13.9.2024 do 6.11.2025	3	Stop
3	4	2	od 1.3.2026 do 30.6.2026	0,5	
4	81	3	od 13.2.2025 do 30.6.2026	7	
5	69	3	od 2.5.2025 do 10.6.2026	6	
6	16	2	od 3.3.2025 do 3.9.2025	2	Stop
7	16	2	od 30.4.2025 do 8.8.2025	2	Stop
8	24	2	od 8.7.2025 do 31.5.2026	3	
9	27	3	od 19.8.2024 do 20.8.2025	2	Stop
10	46	3	od 13.9.2024 do 30.8.2025	4	Soliris
11	32	2	od 2.4.2025 do 15.11.2025	4	Stop
12	40	2	od 13.6.2025 do 21.4.2026	5	
13	46	2	od 22.5.2025 do 14.4.2026	6	
14	24	3	od 3.9.2024 do 15.12.2024	2	Stop
15	39	3	od 29.4.2025 do 22.5.2026	3	
16	24	3	od 22.10.2024 do 17.3.2026	2	

* Stĺpec „počet kusov lieku“ predstavuje počet kusov lieku podaných v rámci jednej dávky potrebných na dosiahnutie dávky podľa SPC (10 mg/kg raz týždenne počas 4 týždňov). Údaj „obdobie“ predstavuje obdobie schválenej úhrady. Údaj „počet cyklov“ predstavuje reálny počet cyklov, ktoré pacienti začali a ukončili, teda počet cyklov, ktoré pacienti reálne dostali.

** Označenie „Soliris“ znamená prechod pacienta na liek Soliris. Označenie „Stop“ znamená ukončenie liečby liekom Vyvgart bez uvedenia prechodu na liek Soliris.