

Liečivo pegcetakoplan (Aspaveli) na liečbu C3 glomerulopatie a primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy u pacientov vo veku 12 rokov a starších

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

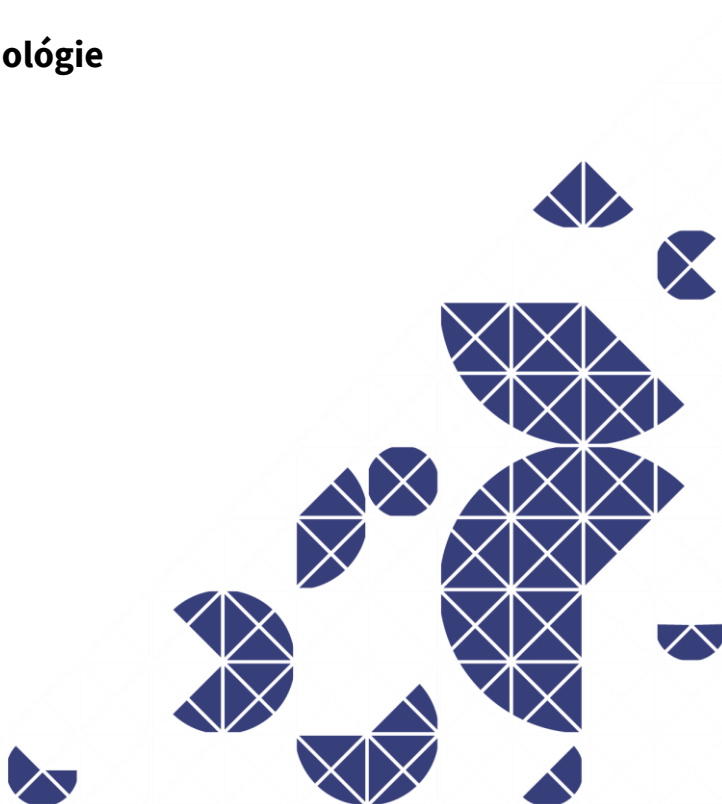
Číslo žiadosti:
38495

ATC skupina:
L04AA54, L04AJ03

ŠÚKL kód:
9367D

Publikované dňa:
26.08.2026

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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Aspaveli v indikácii liečba pacientov s C3 glomerulopatiou alebo primárnou imunitnou komplexovou membranoproliferatívnou glomerulonefritídou vo veku 12 rokov a starších, **pokiaľ**
 - držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 24 967 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj požadovanej výške úhrady. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.
 - a **zároveň indikačné obmedzenie (IO) nebude doplnené o vetu:**
„Podmienkou hradenej liečby je hodnota odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (z angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) na začiatku liečby aspoň 30 ml/min/1,73 m².“

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

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie:

„Počiatočné schválenie liečby je na dobu 12 mesiacov. Pre predĺženie liečby po počiatočnom schválení musí lekár predložiť dôkaz o zachovaní klinickej odpovede na liečbu, ktorá je definovaná splnením aspoň jednej z nasledujúcich podmienok:

- zníženie proteinúrie alebo UPCR a súčasne pokles eGFR o najviac 15 %;
- vymiznutie C3 depozitov pri opakovanej biopsii, ak bola vykonaná.

Pri následných predĺženiach liečby musí byť udržiavaná klinická odpoveď dosiahnutá po počiatočnom schválení. Udržanie klinickej odpovedi vyhodnocuje ošetrojúci nefrológ.“

DR žiada pre liek Aspaveli uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011. **Podmienky uplatnenia tejto výnimky podľa písmen a) a c) považujeme za splnené.** Splnenie podmienok podľa písmen b), d) a e) je na posúdení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- C3 glomerulopatia (C3G) a primárna imunitná komplexová membranoproliferatívna glomerulonefritída (z angl. immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis, IC-MPGN) sú veľmi zriedkavé chronické ochorenia obličiek, ktoré postihujú už pediatrických pacientov. Pacienti majú vysoké riziko zlyhania obličiek, do ktorého sa do 10 rokov dostane asi 20 % pediatrických pacientov a 50 % dospelých pacientov. Tento stav vyžaduje dialýzu a/alebo transplantáciu obličky, ktorá však nie je kuratívna kvôli vysokej recidíve a riziku straty transplantátu. V súčasnosti neexistuje špecifická liečba adresujúca mechanizmus ochorenia a pacienti dostávajú symptomatický štandard liečby chronických obličkových ochorení. Pacienti a odborníci vnímajú výraznú potrebu účinnej cielej liečby.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PEGCE + RAS** = pegcetakoplan v kombinácii s inhibítorom renín-angiotenzínového systému, ktorý je súčasťou štandardnej liečby (z angl. standard of care, SOC)
Liek Aspaveli (PEGCE) má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).

- Komparátormi sú režimy:
 - **Štandardná liečba = SOC**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **PEGCE + SOC preukázal prínos v liečbe v porovnaní so samotnou SOC u pacientov s C3G alebo IC-MPGN.** SOC reprezentuje inhibítory RAS a iné podporné režimy, ktoré sa užívajú v oboch ramenách. Prínos bol preukázaný na základe dvojito zaslepenej randomizovanej kontrolovanej štúdie fázy III VALIANT. Pacienti v kontrolnom ramene užívali SOC + placebo (PLA).
- **Zníženie proteinúrie – zmena pomeru proteínu ku kreatinínu v moči (z angl. urine protein-to-creatinine ratio, UPCR):** Liečba PEGCE viedla k zníženiu UPCR (-67,2 %) v porovnaní s kontrolným ramenom, kde bolo zaznamenané zvýšenie oproti východiskovej hodnote (2,9 %), čo predstavuje štatisticky významný rozdiel 68,1 % (95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): 57,3 – 76,2; $p < 0,001$) v 26. týždni štúdie VALIANT.
- **Podiel pacientov, ktorí dosiahli zložený renálny koncový bod:** Zložený renálny koncový bod, t. j. zníženie proteinúrie o ≥ 50 % a zlepšenie, resp. stabilizácia eGFR (definovaná ako ≤ 15 % pokles eGFR), hodnotený v 26. týždni štúdie VALIANT, dosiahlo 49,2 % pacientov liečených PEGCE v porovnaní s 3,3 % pacientov z ramena s PLA s relatívnym rizikom (z angl. relative risk, RR) 14,4 (95 % CI: 3,7 – 56,9; $p < 0,001$) v prospech ramena PEGCE + SOC.
- **Podiel pacientov, čo dosiahli aspoň 50% zníženie UPCR:** samotné zníženie proteinúrie o ≥ 50 % dosiahlo v 26. týždni štúdie VALIANT 60 % pacientov z ramena s PEGCE v porovnaní s 5 % pacientov z ramena s PLA so štatisticky významným rozdielom s RR 12,0 (95 % CI: 4,0 – 36,1; $p < 0,001$).
- **Zmena eGFR oproti východiskovej hodnote:** nebola v štúdii VALIANT kvôli hierarchickému testovaniu sekundárnych ukazovateľov formálne testovaná. Rozdiely nie sú formálne preukázané. Od východiskového stavu po 26. týždeň bola priemerná zmena eGFR stanovená metódou najmenších štvorcov -1,5 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -5,9 až 2,9) v ramene s PEGCE a -7,8 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -11,6 až -4,0) v ramene s PLA. Rozdiel priemerov stanovený metódou najmenších štvorcov bol 6,3 ml/min/1,73 m² (95 % CI: 0,5 – 12,1).
- **Kvalita života:** Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v kvalite života považujeme na základe numerických výsledkov za podobný. Kvalita života nebola formálne testovaná kvôli hierarchickému vyhodnocovaniu sekundárnych kľúčových ukazovateľov.
- **Bezpečnosť:** Výskyt nežiaducich udalostí bol u 53 pacientov (84 %) v ramene s PEGCE a 57 pacientov (93 %) v ramene s PLA. Výskyt nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace s liečbou bol u 25 pacientov (40 %) v ramene s PEGCE a 26 pacientov (43 %) v ramene s PLA. Jeden pacient z ramena s PEGCE zomrel na respiračné zlyhanie kvôli pneumónii z dôvodu nákazy COVID-19. Neboli hlásené žiadne závažné infekcie spôsobené zapuzdrenými baktériami a nevyskytli sa žiadne prípady odmietnutia alebo straty transplantátu.
- **Limitáciou štúdie VALIANT** je krátka doba randomizovanej fázy (26 týždňov) vzhľadom na potenciálne celoživotnú liečbu, a absencia dát o účinnosti PEGCE u pacientov v pokročilých stavoch chronického ochorenia obličiek (z angl. chronic kidney disease, CKD) v štádiu 4 a 5. Hodnotenie externej validity pre podmienky Slovenskej republiky je zaťažené neistotou kvôli absencii epidemiologických dát o slovenských pacientoch, ako aj absentujúcej identifikácii liečených pacientov v zdravotníckom systéme. Miernu neistotu prináša aj otázne prepojenie medzi pozorovaným zlepšením klinických parametrov, účinnosťou liečby a kvalitou života pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Pegcetakoplan pri požadovanej výške úhrady 24 967 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol PEGCE voči SOC ICUR vo výške 787,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 240,1-tisíc €/QALY.
- DR si na liek Aspaveli žiada uplatniť výnimku zo splnenia podmienky nákladovej efektívnosti. V prípade, že by táto výnimka nebola uplatnená a DR by musel spĺňať podmienku nákladovej efektívnosti, maximálna úhrada za balenie lieku Aspaveli v základnom scenári DR by mohla byť maximálne vo výške ■■■■ €, čo by zodpovedalo zľave ■■■■ % voči maximálnej výške úhrady 24 967 € pri 5 % DPH.

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

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEGCE ICUR voči SOC vo výške 1,0 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 240,1-tisíc €/QALY. PEGCE dosahuje klinický prínos voči SOC [] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [] €.
- **Aby bol Aspaveli nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [] €, čo predstavuje zľavu [] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 24 967 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj požadovanej úhrade.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavné zdroje neistoty sú využitie krátkodobej štúdie VALIANT na modelovanie dlhodobého klinického prínosu a miery zotrvania na liečbe pri takmer celoživotnej liečbe, a tiež absencia modelovania vyprchania účinku. Ďalšími zdrojmi neistoty je používanie utilít pre jednotlivé zdravotné stavy vychádzajúcich z literatúry a meraných u výrazne starších pacientov s CKD v súvislosti s inými ochoreniami. Neistotu prináša aj použitie externých zdrojov na modelovanie pravdepodobnosti relapsu a prežitia transplantácie obličky.

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

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Vypnutie QALY za ušetrenú obličku (-102,0-tisíc €/QALY).
- Vypnutie nákladov za ušetrenú obličku (-7,3-tisíc €/QALY).
- Zmena pravdepodobnosti transplantácie na cyklus (+47,1-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu pacientov na dialýze, ktorí nie sú vhodní kandidáti na transplantáciu (+408,2-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Aspaveli v kombinácii so SOC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [] € (z toho náklady na liek Aspaveli vo výške [] €) a čistý dopad liečby liekom Aspaveli v kombinácii s SOC vo výške [] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z absencie dát o slovenských pacientoch s ochoreniami C3G a IC-MPGN, a teda o incidencii a prevalencii a miere diagnostikovania predmetných ochorení v našej populácii.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

Požadujeme doplniť do indikačného obmedzenia vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je hodnota odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (z angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) na začiatku liečby aspoň 30 ml/min/1,73 m².“ z nasledujúcich dôvodov:
 - Prínos liečby PEGCE vychádza z klinickej štúdie VALIANT, ktorá mala inklúzne kritérium hodnotu eGFR nad 30 ml/min/1,73 m².
 - Navrhované IO je v súlade s predloženým modelovaním pacientov vhodných na liečbu v BIA podľa DR aj nastavenia NIHO.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie:

„Počiatočné schválenie liečby je na dobu 12 mesiacov. Pre predĺženie liečby po počiatočnom schválení musí lekár predložiť dôkaz o zachovaní klinickej odpovede na liečbu, ktorá je definovaná splnením aspoň jednej z nasledujúcich podmienok:

- zníženie proteinúrie alebo UPCR a súčasne pokles eGFR o najviac 15 %;
- vymiznutie C3 depozitov pri opakovanej biopsii, ak bola vykonaná.

Pri následných predĺženiach liečby musí byť udržaná klinická odpoveď dosiahnutá po počiatočnom schválení. Udržanie klinickej odpovedi vyhodnocuje ošetrojúci nefrológ.“

Navrhovaná úprava vychádza z potreby kontroly klinickej odpovede pre dlhodobú úhradu liečby chronického ochorenia a je v súlade s podmienkami úhrady popísanými v hodnotení lieku Kanadskou

agentúrou pre lieky (CDA-AMC). Klinickí odborníci v ňom popisujú potrebu minimálne 6 až 12 mesiacov liečby na zhodnotenie odpovede na liečbu.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	6
Použité skratky	7
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	14
2.4. Metodické limitácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.3. Opis intervencie (B0001)	19
3.4. Registrácia technológií (A0020)	20
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)	20
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	23
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	23
4.2. Výsledky účinnosti	27
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	32
4.4. Výsledky bezpečnosti	32
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	36
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	43
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	47
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	47
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	50
7.1. Etická analýza	50
7.2. Organizačné aspekty	51
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	52
7.4. Právne aspekty	53
8. Zdroje	54
9. Apendix	58
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	58
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	66
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	66
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	66
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	66

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Dávkovanie PEGCE u dospelých pacientov	20
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	23
Tabuľka 4: Výpočet pravdepodobnosti transplantácie na cyklus	39

Tabuľka 5: Porovnanie utilít pre CKD stavy – nastavenie modelu od DR, EAG základný scenár v hodnotení NICE a hodnotenie NIHO lieku Jardiance.....	41
Tabuľka 6: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	43
Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	45
Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	46
Tabuľka 9: Počet pacientov liečených Aspaveli - odhad NIHO.....	48
Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	49

Obrázky

Obrázok 1: Terapeutické možnosti C3G a IC-MPGN s použitím inhibítorov komplementu	18
Obrázok 2: Mechanizmus účinku PEGCE pri C3G a primárnej IC-MPGN	20
Obrázok 3: Dizajn štúdie VALIANT	24
Obrázok 4: Demografická a klinická charakteristika pacientov v štúdii VALIANT	26
Obrázok 5: Zmena UPCR v 26. týždni štúdie VALIANT	27
Obrázok 6: Vývoj UPCR počas randomizovanej fázy štúdie VALIANT	28
Obrázok 7: Zmena UPCR zo štúdií VALIANT a VALE	28
Obrázok 8: Podiel pacientov, ktorí dosiahli zložený renálny koncový bod v štúdii VALIANT.....	29
Obrázok 9: Podiel pacientov so znížením UPCR o $\geq 50\%$ v štúdii VALIANT	29
Obrázok 10: Zmena eGFR od východiskovej hodnoty v 26. týždni.....	30
Obrázok 11: Zmena eGFR zo štúdie VALIANT a VALE	30
Obrázok 12: Zmena skóre dotazníka EQ-5D-5L k 26. týždňu zo štúdie VALIANT	31
Obrázok 13: Skóre z dotazníkov o kvalite života zo štúdie VALIANT.....	32
Obrázok 14: Nežiaduce udalosti v štúdii VALIANT	33
Obrázok 15: Štruktúra farmakoekonomického modelu	37

Použité skratky

ACEi	Inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (z angl. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ARB	Blokátor receptorov pre angiotenzín II (z angl. Angiotensin II Receptor Blocker)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek v inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BIM	Model pre analýzu dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis Model)
C3G	C3 glomerulopatia (z angl. C3 Glomerulopathy)
CCB	Blokátor kanálov vápnika (z angl. Calcium Channel Blocker)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (z fran. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CKD	Chronické ochorenie obličiek (z angl. Chronic Kidney Disease)
CV	Kardiovaskulárny (z angl. Cardiovascular)
Da	Dalton
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)

eGFR	Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESRD	Terminálne štádium ochorenia obličiek (z angl. End-Stage Renal Disease)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FACIT	Dotazník kvality života (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HEM	Hematológ
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
IC-MPGN	Imunitná komplexová membranoproliferatívna glomerulonefritída (z angl. Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IQR	Medzikvartilové rozpätie, (z angl. Interquartile Range)
KDIGO	Medzinárodná iniciatíva pre zlepšenie obličkových výsledkov (z angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
KDQOL	Dotazník kvality života špecifický pre ochorenia obličiek (z angl. Kidney Disease Quality of Life)
LS	Odhad pomocou metódy najmenších štvorcov (z angl. Least Squares)
LSM	Priemer zistený metódou najmenších štvorcov (z angl. Least Squares Mean)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMF	Mykofenolát mofetil
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEF	Nefrológ
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NTO	Národná transplantčná organizácia
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PEG	Polyetylén glykol
PEGCE	Pegcetakoplan
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RAAS	Systém renín-angiotenzín-aldosterón (z angl. Renin-Angiotensin-Aldosterone System)
RaDaR	Britský Národný register zriedkavých obličkových ochorení (z angl. The National Registry of Rare Kidney Diseases)
RAS	Systém renín-angiotenzín (z angl. Renin-Angiotensin System)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RR	Relatívne riziko
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SE	Štandardná chyba (z angl. Standard Error)

SGLT2	Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 (z angl. Sodium-Glucose Cotransporter 2)
SOC	Štandardná starostlivosť (z angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
UPCR	Pomer proteínu ku kreatinínu v moči (z angl. Urine Protein-to-Creatinine Ratio)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	28.02.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	26.08.2026
Celkové trvanie hodnotenia	180 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Ivana Drastich, PhD.
Mgr. Zuzana Katona, PhD.
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: ID je prvou autorkou hodnotenia; ZK dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	prof. MUDr. Ivana Dedinská, PhD., MHA, FERA
	Odborníčka B:	prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
	Odborníčka C:	doc. MUDr. Miroslava Brndiarová, 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

Drastich I., Grajcarová L., Katona Z.: Liečivo pegcetakoplan (Aspaveli) na liečbu C3 glomerulopatie a primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy u pacientov vo veku 12 rokov a starších. Štandardné hodnotenie lieku číslo L236; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinačnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautori 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. Splňa 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: • C3 glomerulopatia • Primárna imunitná komplexová membranoproliferatívna glomerulonefritída Populácia podľa EMA¹: • ASPAVELI je indikovaný dospelým a dospievajúcim pacientom vo veku od 12 do 17 rokov s C3 glomerulopatiou (C3G) alebo primárnou imunitnou komplexnou membranoproliferatívnou glomerulonefritídou (IC-MPGN) v kombinácii s inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS), pokiaľ je liečba inhibítorom RAS tolerovaná alebo nie je kontraindikovaná. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti a dospievajúci vo veku 12 – 17 rokov s C3 glomerulopatiou (C3G) alebo primárnou imunitnou komplexovou membranoproliferatívnou glomerulonefritídou (IC-MPGN) v kombinácii s inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS), pokiaľ je liečba inhibítorom RAS tolerovaná alebo nie je kontraindikovaná. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEF (nefrológ, vrátane pediatrického nefrológa).
Intervencia (Intervention)	
	Pegcetakoplan (PEGCE) • PEGCE patrí medzi imunosupresíva a inhibítory komplementu. Skladá sa z dvoch syntetických, navzájom prepojených peptidov. Viaže sa na proteín komplementu C3, ktorý je súčasťou imunitného systému. U osôb s C3G a primárnou IC-MPGN sa produkty rozkladu C3 hromadia v obličkách a poškodzujú ich. PEGCE ako inhibítor C3 znižuje hromadenie produktov rozkladu C3 v obličkách, čím má predchádzať ďalšiemu poškodeniu obličiek. • Dospelým pacientom sa podáva dvakrát týždenne ako subkutánna infúzia v dávke 1 080 mg. U dospievajúcich pacientov sa dávkovací režim upravuje podľa telesnej hmotnosti.

¹ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	Inhibítor RAS - Inhibítory RAS pôsobia na hormonálny systém regulujúci krvný tlak a objem telesných tekutín. Inhibítory tohto systému sa bežne používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, zlyhávania srdca a ochorení obličiek. - Spôsob podania a dávkovanie podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics, SPC) zvoleného liečiva zo skupiny inhibítorov RAS.
Komparátor (Comparator)	
	Štandardná starostlivosť (z angl. standard of care, SOC)
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita Proteinúria Zložený renálny koncový bod Stav eGFR (z angl. estimated glomerular filtration rate; odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D² 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 Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized clinical trials, 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> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (z angl. evidence-based medicine, 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	Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

² EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

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).
- Klinické postupy vypracované KDIGO³.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁴, 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 kľásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

³ [KDIGO](#) z angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes

⁴ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

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

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 05.05.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 05.05.2026 oslovení hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre nefrológiu, hlavná odborníčka MZ pre pediatrickú nefrológiu a prezident Slovenskej nefrologickej spoločnosti. Navyše sme na základe poskytnutých kontaktov oslovili jednu odborníčku, ktorá nám poskytla vstup. Do hodnotenia sa zapojili celkovo tri odborníčky. Odborníčky A a B s nami komunikovali aj v súvislosti s doplňujúcimi otázkami.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 05.05.2026. Oslovili sme občianske združenie Spoločnosť dialyzovaných a transplantovaných, ktoré sa však do hodnotenia nezapojilo.

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 odborníkov a zahrnuté dáta 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, 2, 3, 4, 5, 6]

C3 glomerulopatia (C3G) a primárna imunitná membranoproliferatívna glomerulonefritída (z angl. immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis, IC-MPGN) sú veľmi zriedkavé ochorenia obličiek, pri ktorých imunitný systém poškodzuje filtračné jednotky obličiek. To bráni obličkám správne filtrovať krv, čo vedie k hromadeniu toxínov, zníženej tvorbe moču a opuchu. C3G a IC-MPGN sú zapríčinené dysfunkciou systému komplementu ako súčasti imunitného systému. Vyznačujú sa hromadením C3 v glomeruloch obličiek, čo spúšťa zápalový proces a spôsobuje progresívne poškodenie obličiek. V prípade IC-MPGN sa v obličkách zhromažďujú aj imunoglobulíny.

Na rozdiel od iných obličkových ochorení sa C3G a IC-MPGN vo veľkej miere vyskytuje aj u pediatrickej populácie. V dôsledku progresívneho zhoršovania funkcie obličiek dochádza až u 35 % pacientov k zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu alebo transplantáciu [4]. Ochorenie má však vysokú mieru recidívy a môže dôjsť k strate transplantátu.

Vzhľadom na zriedkavosť predmetných ochorení je náročné určiť ich incidenciu a prevalenciu. Prevalencia C3G sa na základe európskych štúdií odhaduje na 0,2 až 1 prípad na 1 000 000 obyvateľov [5]. Prevalencia IC-MPGN bola odhadnutá na približne 1,62 na 100 000 obyvateľov, zahŕňa však aj sekundárne formy, ktoré je potrebné v rámci diagnostiky odlíšiť [6]. C3G a IC-MPGN nemajú vlastný MKCH kód, podľa komunikácie s odborníkmi sa vykazujú ako glomerulárne ochorenia pod rôznymi kódmi (N00-N03, N04, N04.5, N05.5, N18), takže je náročné identifikovať pacientov v zdravotníckych databázach.

Rizikové faktory ochorenia

Presné príčiny vzniku C3G a primárnej (idiopatickej) IC-MPGN nie sú objasnené. Genetické testovanie ukázalo, že asi 25 % pacientov s C3 glomerulopatiou má zriedkavé varianty niektorých génov spojených s komplementom [5]. Zmeny v proteinúrii a odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (z angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) môžu slúžiť na predikciu rizika zlyhania obličiek [7, 8].

Závažnosť a symptómy [1, 5, 9]

C3G a IC-MPGN sú chronické, progresívne ochorenia obličiek postihujúce už pediatrických pacientov. Na základe klinických prejavov nie je možné odlíšiť C3G a IC-MPGN. Ich klinické prejavy sú rôzne, od asymptomatickej hematurie a proteinúrie až po akútne prejavy glomerulonefritídy. Časté prejavy sú krv alebo proteíny v moči, znížené močenie a opuchy. Začiatok ochorenia je charakterizovaný mikroskopickou až makroskopickou hematuriou, miernou až výraznou proteinúriou a progresívnym znížovaním funkcie obličiek. Takisto sa môže vyskytovať hypertenzia a infekcie horných dýchacích ciest. Chronické ochorenie obličiek je často spojené s kardiovaskulárnymi (z angl. cardiovascular, CV) udalosťami.

Ochorenia sa vyznačujú vysokým rizikom terminálneho štádia ochorenia obličiek (z angl. end-stage renal disease, ESRD), do ktorého sa do 10 rokov dostane asi 20 % pediatrických pacientov a 50 % dospelých pacientov. Zlyhanie obličiek sa vyskytne u 50 % pacientov s C3G a 37 % pacientov s IC-MPGN. ESRD vyžaduje dialýzu alebo transplantáciu obličky, ktorá je potrebná u 32 % pacientov s C3G a 24 % pacientov s IC-MPGN. Transplantácia nemá kuratívny efekt vzhľadom na až 80 % riziko straty transplantátu po recidíve ochorenia. Systematický prehľad literatúry o C3G a IC-MPGN z 2026 uvádza mortalitu reportovanú u až do 21 % pacientov [9].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Manažment C3G a IC-MPGN je založený na individuálnom prístupe podľa symptómov ako pri chronických chorobách obličiek. Medzinárodné odporúčania relevantné pre túto oblasť sú KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases z roku 2021 [10]. Tieto odporúčania sa v kapitole 8 venujú imunoglobulínmi a komplementom sprostredkovaným glomerulárnym ochoreniam s membranoproliferatívnym glomerulonefritickým poškodením, pod ktoré spadá C3G a IC-MPGN.

Odporúča sa určiť príčinu pozorovaného poškodenia a liečbu zacieliť na primárny proces spôsobujúci ochorenie. Pacientom prospieva dodržiavanie základných podporných stratégií, ako sú diéta s obmedzeným príjmom sodíka, užívanie diuretík a inhibítory systému renín-angiotenzín (z angl. renin-angiotensin system, RAS), známeho aj ako systém renín-angiotenzín-aldosterón (z angl. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS). Patria sem najmä inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) alebo blokátory receptorov pre angiotenzín II (z angl. angiotensin II receptor blocker, ARB).

Pre pacientov s primárnou IC-MPGN sa odporúča podľa príznakov liečba nasledovne:

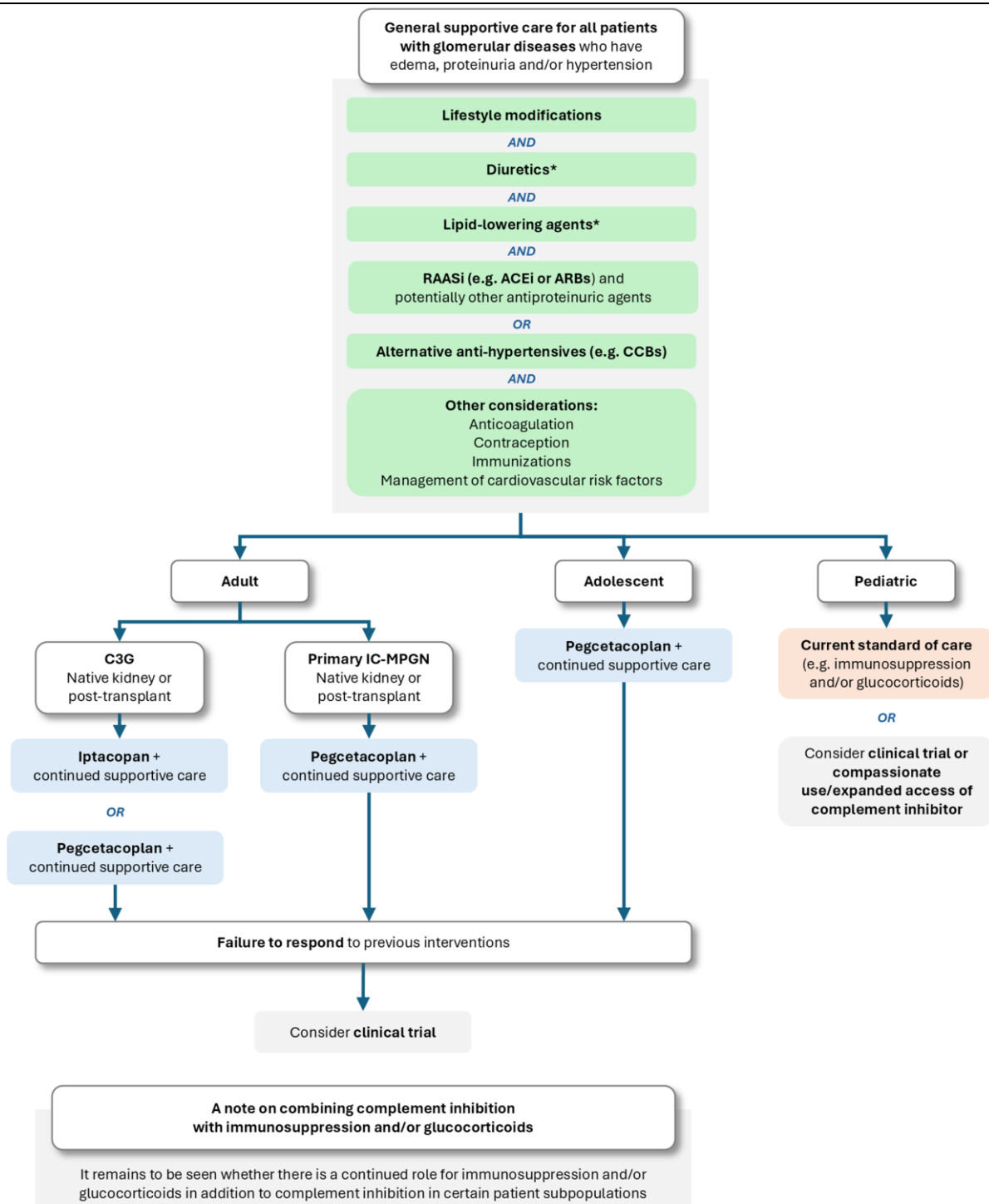
- Pri proteinúrii pod 3,5 g/deň, absencii nefrotického syndrómu a normálnej eGFR sa odporúča podporná terapia s inhibítorom RAS;
- Pri nefrotickom syndróme a normálnej alebo takmer normálnej hladine kreatinínu v sére je možné vyskúšať liečbu glukokortikoidmi (napr. prednizón);
- V prípade abnormálnej funkcie obličiek (avšak bez poškodenia polmesiačika), pri aktívnom močovom sedimente, v prítomnosti alebo absencii proteinúrie v nefrotickom rozsahu je vhodné k podpornej liečbe pridať glukokortikoidy a imunosupresívnu terapiu (prednizón, cyklofosamid, rituximab, mykofenolát mofetil (MMF));
- Pri rýchlo progredujúcej krescentnej idiopatickej IC-MPGN sa odporúčajú vysoké dávky glukokortikoidov a cyklofosamid;
- V prípade eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² sa odporúča len podporná liečba;
- Ak je to možné, u pacientov bez odpovede na horeuvedenú liečbu by sa malo zvážiť ich zaradenie do klinického testovania.

Pre pacientov s C3G sú odporúčania nasledovné:

- V prípade absencie monoklonálnej gamapatie by sa mali pacienti s miernym až vážnym ochorením liečiť najskôr s MMF a glukokortikoidmi a v prípade zlyhania tejto liečby zvážiť ekulizumab;
- Ak je to možné, u pacientov bez odpovede na horeuvedenú liečbu by sa malo zvážiť ich zaradenie do klinického testovania.

V posledných rokoch sa pozornosť smeruje na patofyziologický mechanizmus vzniku ochorení a lieky ovplyvňujúce jednotlivé súčasti a dráhy komplementu. V súčasnosti existujú nové ciele terapie – inhibítora faktora B iptakopan a inhibítora C3/C3b PEGCE [11, 12]. Tím Kavanagh a kol., 2025, navrhol nové postupy na manažment C3G a primárnej IC-MPGN zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 1), ktoré zohľadňujú nové ciele terapie [13].

Obrázok 1: Terapeutické možnosti C3G a IC-MPGN s použitím inhibítorov komplementu



*If required. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin-receptor blockers; C3G, complement 3 glomerulopathy; CCB, calcium channel blocker; IC-MPGN, immune complex membranoproliferative glomerulonephritis; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor

Zdroj: [13]

Časť pacientov s C3G a IC-MPGN progreduje do stavu zlyhania obličiek, kedy je nutná dialýza alebo transplantácia. Dialýza pre pacientov predstavuje výrazné obmedzenia a prináša mnoho nevýhod, ako napr. [1, 14]:

- Prísna diéta a kontrola príjmu bielkovín, sodíka, fosforu, draslíka a tekutín
- Časová náročnosť – niekoľkohodinový proces niekoľkokrát do týždňa
- Psychická záťaž
- CV problémy
- Infekcie, prípadne upchatie/zúženie cievneho prístupu
- Chronická únava a svalové kŕče

Aj úspešná transplantácia prináša svoje riziká a je dočasným riešením, avšak pri C3G a IC-MPGN dochádza k recidíve ochorenia a hrozí riziko straty transplantátu [9].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Držiteľ registrácie (DR) uvádza, že donedávna štandardné prístupy k liečbe zahŕňali podporné opatrenia bežné pri mnohých ochoreniach obličiek (optimalizácia krvného tlaku, kontrola proteinúrie) a podávanie imunosupresívnej liečby na zmiernenie zápalu (systémové glukokortikoidy, MMF) [1].

Na základe komunikácie s odborníkmi je dôležité poznamenať, že neexistujú národné štandardné postupy. Súčasná liečba je prevažne nešpecifická – podporná nefroprotektívna liečba, RAAS blokáda/inhibícia sodíkov-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) podľa veku a indikácie, kortikosteroidy a nešpecifická imunosupresia. Odbornícky pomenovali významnú potrebu cielenej liečby. Pacientov s týmito ochoreniami je veľmi málo a prehľad o situácii na Slovensku komplikuje aj vykazovanie týchto ochorení pod rôznymi MKCH-10 kódmi – N00-N03, N04, N04.5, N05.5, N18.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Pegcetakoplan [1, 3]

PEGCE patrí medzi imunosupresíva a inhibítory komplementu. Je to symetrická molekula pozostávajúca z dvoch identických pentadekapeptidov kovalentne naviazaných na konce lineárnej molekuly polyetylén glykolu (PEG) s molekulovou hmotnosťou 40 kilodaltonov (kDa). Peptidové skupiny sa viažu na komplement C3 a C3b a vykazujú rozsiahlu inhibíciu komplementovej kaskády. 40 kDa PEG skupina prináša zlepšenú rozpustnosť a dlhšie zotrvanie v tele po podaní lieku.

Mechanizmus účinku PEGCE je znázornený nižšie (Obrázok 2). PEGCE sa s vysokou afinitou viaže na proteín komplementu C3 a jeho aktivačný fragment C3b, čím reguluje štiepenie C3 a generáciu „downstreamových“ efektorov aktivácie komplementu. Pri C3G a primárnej IC-MPGN dochádza k nadmernému ukladaniu produktov rozkladu C3 v glomeruloch obličiek, čo vedie k poškodeniu parenchýmu obličiek a poruche funkcie obličiek. PEGCE pôsobí na proximálne efekторы aktivácie komplementu (C3 a C3b), čím má inhibovať aktiváciu iniciovanú všetkými dráhami komplementu (t. j. alternatívnou, klasickou a lektínovou). Inhibíciou C3 má PEGCE potenciál priamo adresovať nesprávnu aktiváciu C3, pričom by mal znižovať nadmerné ukládanie produktov rozkladu C3 v glomeruloch obličiek a tým modifikovať základné ochorenie. Cielením na C3b PEGCE tiež inhibuje aktivitu alternatívnej dráhy C3 konvertázy prostredníctvom dodatočného mechanizmu účinku v kaskáde komplementu. To má ďalej zabráňovať ukladaniu produktov rozkladu C3 v glomeruloch.

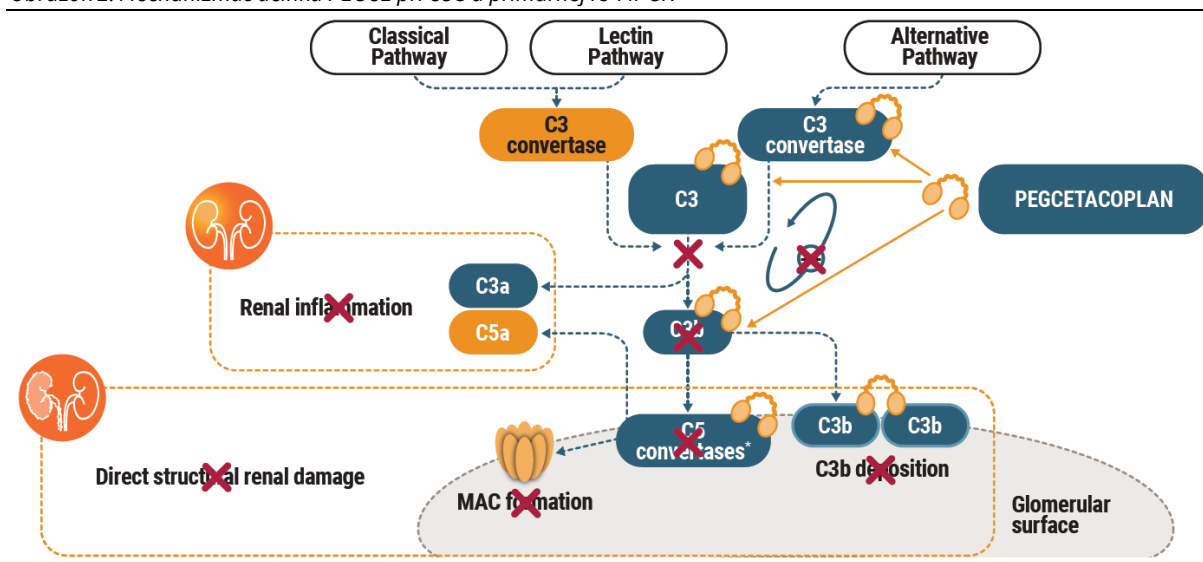
PEGCE sa podáva dvakrát týždenne ako subkutánna infúzia pomocou komerčne dostupnej infúznej pumpy so striekačkovým systémom alebo on-body dávkovacieho systému, ktorými je možné podať až 20 ml. Dávka dvakrát týždenne sa má podávať v 1. deň a 4. deň každého liečebného týždňa. Liečba liekom Aspaveli je celoživotná. Prerušenie liečby sa neodporúča, pokiaľ to nie je klinicky indikované. Dospelým pacientom sa PEGCE podáva dvakrát týždenne ako subkutánna infúzia v dávke 1 080 mg. U dospievajúcich pacientov sa dávkovací režim určuje podľa telesnej hmotnosti pacienta nasledovne (Tabuľka 2). Liečba sa má začať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka a po vyškolení si liek môže pacient podávať sám v domácom prostredí.

Tabuľka 2: Dávkovanie PEGCE u dospelých pacientov

Telesná hmotnosť	Prvá dávka (objem infúzie)	Druhá dávka (objem infúzie)	Udržiavacia dávka (objem infúzie)
≥ 50 kg	1 080 mg dvakrát týždenne (20 ml)		
35 až < 50 kg	648 mg (12 ml)	810 mg (15ml)	810 mg dvakrát týždenne (15 ml)
30 až < 35 kg	540 mg (10 ml)	540 mg (10 ml)	648 mg dvakrát týždenne (12 ml)

Zdroj: [3]

Obrázok 2: Mechanizmus účinku PEGCE pri C3G a primárnej IC-MPGN



Zdroj: [1]

Inhibítory RAS

Inhibítory RAS pôsobia na hormonálny systém regulujúci krvný tlak a objem telesných tekutín. Inhibítory tohto systému sa bežne používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, zlyhávania srdca a ochorení obličiek. Už od 90-tych rokov sa používajú ako prvolíniová liečba na spomalenie progresie chronického ochorenia obličiek a sú súčasťou aktuálne odporúčanej liečby podľa KDIGO [10, 15, 16].

Medzi inhibítory RAS patria triedy inhibítorov ACE (napr. liečivá kaptopril, lizinopril a ramipril) a ARB (napr. irbesartan a losartan). Nie je vhodné kombinovať liečivá z týchto dvoch tried [17]. Spôsob podania a dávkovanie je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics, SPC) zvoleného liečiva zo skupiny inhibítorov RAS.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Aspaveli má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [18].

Aspaveli je indikovaný dospelým a dospelým pacientom vo veku od 12 do 17 rokov s C3 glomerulopatiou (C3G) alebo primárnou imunitnou komplexnou membranoproliferatívnou glomerulonefritídou (IC-MPGN) v kombinácii s inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS), pokiaľ je liečba inhibítorom RAS tolerovaná alebo nie je kontraindikovaná [3].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Liek Aspaveli (PEGCE) je v súčasnosti na Slovensku v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) pre inú indikáciu, a to ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou, ktoré majú

hemolytickú anémiu [19]. DR žiada o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, konkrétne o rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) a preskripčného obmedzenia.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku Aspaveli 1 080 mg infúzny roztok, sol inf 8 (8x1)x20 ml/1080 mg (liek.inj.skl.-multibal.) pre túto indikáciu vo výške 24 967,43 €, ktorá je zhodná s maximálnou ÚZP uvedenou v ZKL [19].

Návrh DR na rozšírenie IO [1] je zvýraznený podčiarknutím a je v súlade s SPC lieku Aspaveli [3]:

Hradená liečba sa môže indikovať:

- a) dospelým pacientom s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH), u ktorých bola hodnota hemoglobínu < 10,5 g/dl aj po minimálne 3 mesiace trvajúcej liečbe inhibítorom C5.
- b) dospelým a dospelým pacientom vo veku od 12 do 17 rokov s C3 glomerulopatiou (C3G) alebo primárnou imunitnou komplexovou membranoproliferatívnou glomerulonefritídou (IC-MPGN) v kombinácii s inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS), pokiaľ je liečba inhibítorom RAS tolerovaná alebo nie je kontraindikovaná.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: *HEM, NEF.*

Stanovisko k požadovanému IO a preskripčnému obmedzeniu:

- Akceptujeme požadované preskripčné obmedzenie.
- Požadujeme doplniť do IO vetu: „Podmienkou hradenej liečby je hodnota odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (z angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) na začiatku liečby aspoň 30 ml/min/1,73 m².“
 - Požadovaná úprava vychádza z absencie klinických dát o účinnosti a bezpečnosti lieku Aspaveli u pacientov v štádiách CKD 4 a 5 vzhľadom na inklúzne kritériá pre účasť v štúdiu VALIANT (viac v časti 4.1.3) a je v súlade s DR predkladaným obmedzením pacientov vhodných na liečbu na štádiách CKD 1 až 3 v rámci analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) [1], ako aj BIA nastavením NIHO (viac v časti 6.1).
- Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie:

„Počiatočné schválenie liečby je na dobu 12 mesiacov. Pre predĺženie liečby po počiatočnom schválení musí lekár predložiť dôkaz o zachovaní klinickej odpovede na liečbu, ktorá je definovaná splnením aspoň jednej z nasledujúcich podmienok:

 - zníženie proteinúrie alebo UPCR a súčasne pokles eGFR o najviac 15 %;
 - vymiznutie C3 depozitov pri opakovanej biopsii, ak bola vykonaná.

Pri následných predĺženiach liečby musí byť udržiavaná klinická odpoveď dosiahnutá po počiatočnom schválení. Udržanie klinickej odpovedi vyhodnocuje ošetrojúci nefrológ.“

 - Navrhovaná úprava vychádza z potreby kontroly klinickej odpovede pre dlhodobú úhradu liečby chronického ochorenia a je v súlade s podmienkami úhrady popísanými v kanadskom hodnotení lieku. Klinickí odborníci v ňom popisujú potrebu minimálne 6 až 12 mesiacov liečby na zhodnotenie odpovede na liečbu [48].

DR žiada pre liek Aspaveli uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z. Podmienky podľa písmen a) a c) považujeme za splnené, splnenie podmienok podľa písmen b), d) a e) je na posúdení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR, viac v časti 7.4).

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor štandard liečby (z angl. standard of care, SOC).

SOC [1, 23]

SOC v predmetnej indikácii predstavuje zavedené klinické postupy zamerané na symptomatickú liečbu a spomalenie progresie ochorenia, konkrétne:

- Inhibítory RAS (inhibítory ACE, ARB)
- kortikosteroidy,
- MMF,
- inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2),
- iná imunomodulačná liečba.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov:

- Komunikácia s odborníkmi poukázala na absenciu špecifickej liečby.
 - Odborníčka A uviedla, že sa nepoužívajú žiadne intervencie.
 - Odborníčka B popísala klinickú prax nasledovne: používa sa optimalizovaná nefroprotektívna liečba: kontrola hypertenzie, RAAS blokáda pri proteinúrii, liečba edémov a dyslipidémie, nefroprotektia podľa štádia CKD, vakcinácia a prevencia infekcií. Pri aktívnej chorobe a rýchlej progresii sa používajú glukokortikoidy, MMF alebo iná imunosupresia; pri závažných komplementom mediovaných prípadoch v minulosti aj ekulizumab off-label s variabilnou odpoveďou. Komparátorom v hodnotení je podľa odborníčky B preto najmä optimalizovaná podporná liečba +/- nešpecifická imunosupresia.
 - Odborníčka C uviedla, že v súčasnej klinickej praxi sa používa renoprotektívna liečba (blokáda RAS) na zníženie proteinúrie a krvného tlaku, ďalej imunosupresia s použitím kortikoidov v kombinácii s MMF.
- Na Slovensku nie je kategorizovaný liek s indikáciou C3G a IC-MPGN. Nie sú známe ani lieky hradené nad rámec kategorizácie alebo hradené cez výnimky MZ SR [19, 20, 21, 22].
- SOC ako relevantný komparátor udáva vo svojom koncepte hodnotenia PEGCE v predmetnej indikácii aj anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [23 (str. 17)].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory avakopan (Tavneos), danikopan (Voydeya), ekulizumab (Soliris). Ani jeden z týchto liekov nemá registrovanú indikáciu C3G a/alebo IC-MPGN a ako lieky ovplyvňujúce komplementovú dráhu boli doposiaľ výlučne predmetom klinického skúšania [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Toto rozhodnutie o relevantných komparátoroch je v súlade s postojom NICE [23]. Za relevantný komparátor nepovažujeme ani iptakopan (Fabhalta), ktorý je registrovaný v kombinácii s inhibítorom RAS na liečbu dospelých pacientov s C3G, avšak nie je na Slovensku kategorizovaný [19, 30].

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 pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia (Tabuľka 3/Tabuľka 3). Nereportujeme výsledky štúdie NOBLE (NCT04572854), ktorú DR rovnako predložil, z dôvodu charakteru štúdie a dostupnosti dôkazu vyššej kvality. Štúdia NOBLE bola otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy II zameraná na bezpečnosť a účinnosť PEGCE v liečbe rekurentnej C3G alebo IC-MPGN po transplantácii obličky [31]. Vzhľadom na exploračný charakter štúdie NOBLE nebolo vykonané formálne testovanie hypotéz a veľkosť vzorky (13 pacientov spolu v oboch ramenách) tak nebola založená na štatistickej sile štúdie [32]. Nie sú dostupné žiadne nepriame porovnania.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT05067127	VALIANT	PEGCE + SOC	PLA + SOC	124	ukončená
NCT05809531	VALE	PEGCE + SOC	–	Cca 100	prebieha; plánované ukončenie 07/2027

PEGCE – pegcetakoplan, PLA – placebo, SOC – štandardná liečba

Zdroj: [33, 34]

4.1.1 Základná charakteristika

VALIANT [12, 33]

VALIANT je randomizovaná, placebom (PLA) kontrolovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III. Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť PEGCE u pacientov vo veku od 12 rokov s C3G alebo primárnou IC-MPGN. Do štúdie bolo zaradených celkovo 124 pacientov (z 261 zahrnutých v skríningu), ktorí boli randomizovaní 1:1 do ramien liečby s PEGCE (63 pacientov) alebo s PLA (61 pacientov). Randomizácia bola stratifikovaná podľa statusu transplantácie a dostupnosti biopsie na začiatku liečby.

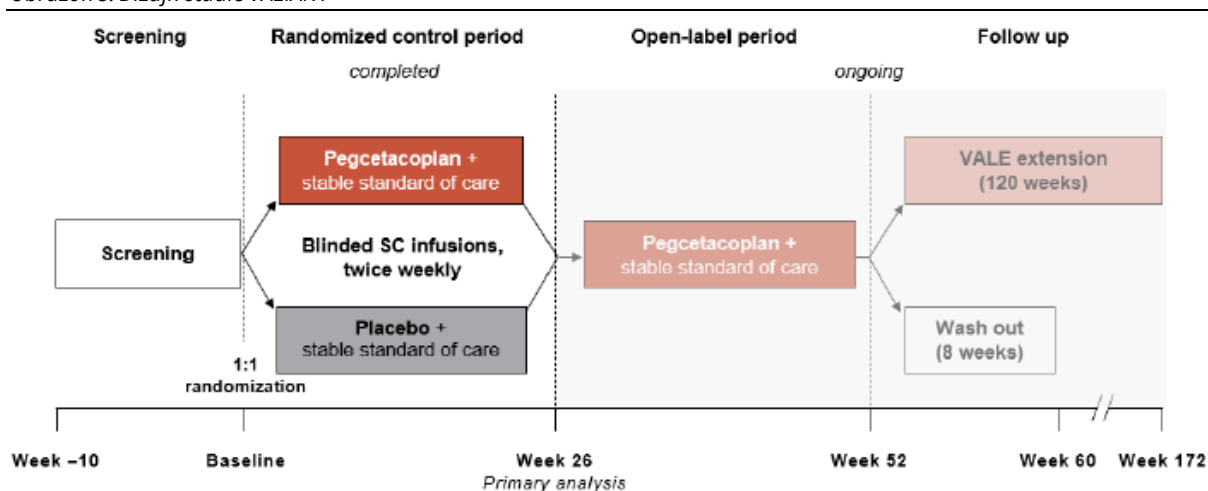
Štúdia zahŕňala 10-týždňové skríningové obdobie, 26-týždňové randomizované obdobie, 26-týždňové otvorené obdobie a 8-týždňové sledovanie pre pacientov, ktorí sa neprihlásili do predĺženej štúdie VALE (Obrázok 3). Pacienti v ramene s PEGCE dostávali subkutánnu infúziu v objeme 20 ml (1 080 mg) dvakrát týždenne (pre dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou > 50 kg), a tri rôzne dávky u dospievajúcich podľa ich hmotnosti: 10 ml (540 mg), 12 ml (648 mg), alebo 15 ml (810 mg). Pacienti v ramene s PLA dostávali subkutánnu infúziu sterilného roztoku v rovnakom objeme – 10, 12, 15, alebo 20 ml dvakrát týždenne. Po konci randomizovaného obdobia počas otvorenej fázy dostávali všetci pacienti PEGCE. Počas celej doby dostávali pacienti aj stabilný režim SOC podľa potreby.

Sponzorom štúdie je Apellis Pharmaceuticals a Sobi (Swedish Orphan Biovitrum).

VALE [34]

Pacienti, ktorí dokončili štúdiu VALIANT, sa mohli prihlásiť do predĺženej štúdie VALE. VALE je otvorená, nerandomizovaná, multicentrická štúdia, v ktorej sa všetkým pacientom (približne 100 pacientov) ďalej podáva PEGCE. Cieľom štúdie je posúdiť dlhodobú bezpečnosť a účinnosť PEGCE u pacientov s C3G alebo IC-MPGN. Plánovaná dĺžka sledovania je 2,5 roka a termín ukončenia 07/2027.

Obrázok 3: Dizajn štúdie VALIANT



Zdroj: [1]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) nebolo v štúdii VALIANT sledované. Mortalita bola sledovaná ako ukazovateľ bezpečnosti definovaná ako incidencia smrti stratifikovaná podľa histórie transplantácie [35 (str. 7)].

Morbidita [12, 33, 35]

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdii VALIANT bol logaritmicke transformovaný **pomer bielkovín v moči ku kreatinínu – UPCR** (z troch vzoriek moču z prvej rannej dávky) v 26. týždni v porovnaní s východiskovým stavom.

Na testovanie sekundárnych ukazovateľov v štúdii VALIANT bola použitá hierarchická stratégia s fixným poradím. Sekundárne kľúčové ukazovatele hodnotené v 26. týždni, ktoré reportujeme, sú nasledovné:

- podiel účastníkov, ktorí spĺňajú kritériá pre dosiahnutie **zloženého renálneho koncového bodu** (stabilizácia alebo zlepšenie eGFR v porovnaní s východiskovou hodnotou [zníženie eGFR o ≤ 15 %] a zníženie UPCR ≥ 50 % v porovnaní s východiskovou hodnotou);
- podiel účastníkov so **znížením UPCR o najmenej 50 %** v porovnaní s východiskovou hodnotou;
- zmena eGFR v porovnaní s východiskovou hodnotou vyjadrená ako priemerná zmena stanovená metódou najmenších štvorcov.

Primárnym ukazovateľom štúdie VALE je podiel účastníkov so **znížením UPCR o najmenej 50 %** v porovnaní s východiskovou hodnotou [34].

Kvalita života [34, 35]

Kvalita života v štúdiách VALIANT a VALE bola sledovaná pomocou nasledovných dotazníkov:

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

Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

FACIT-Fatigue (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) je 13-položkový nástroj používajúci Lickertovu škálu, ktorý vyplňali samotní účastníci. Účastníkom bolo predložených 13 tvrdení, pri ktorých mali uviesť svoje odpovede podľa toho, ako sa cítili počas uplynulých 7 dní. Bolo k dispozícii 5 možných odpovedí: „vôbec nie“ (0); „trochu“ (1); „častočne“ (2); „dosť“ (3) a „veľmi“ (4). Pri 13 tvrdeniach sa celkové skóre pohybuje v rozmedzí od 0 (najhoršia kvalita života súvisiaca so zdravím) do 52 (najlepšia kvalita života súvisiaca so zdravím). Vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života. Východiskový stav bol definovaný ako posledné dostupné meranie pred užitím prvej dávky skúšaného lieku.

KDQOL (z angl. Kidney Disease Quality of Life) – skóre KDQOL bolo zostavené ako súhrnné skóre KDQOL-36 (KSS), a to spriemerovaním 24 položiek z oblastí Záťaž obličkovým ochorením, Príznaky a problémy spojené s ochorením obličiek a Vplyv ochorenia obličiek. Výsledná stupnica sa pohybuje v rozmedzí od 0 (najhoršia kvalita života súvisiaca so zdravím) do 100 (najlepšia kvalita života súvisiaca so zdravím). Vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života. Východiskový stav bol definovaný ako posledné dostupné meranie pred užitím prvej dávky skúšaného lieku.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá [33, 34]

Štúdia VALIANT

Do štúdie VALIANT mohli byť zapojení pacienti vo veku od 12 rokov s diagnózou primárnej C3G alebo IC-MPGN bez ohľadu na transplantačný status, s dôkazom aktívneho ochorenia obličiek a proteinúriou najmenej 1 g/deň. Dôležitý bol stav obličiek, s akceptovaním najviac 50 % globálnej glomerulosklerózy alebo intersticiálnej fibrózy a vyžadovaním eGFR najmenej 30 ml/min/1,73 m². Pacienti museli byť na stabilnom režime liečby (inhibítory RAS, kortikosteroidy, povolené imunosupresíva) a očkovaní proti *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (typ A, C, W, Y a B), *H. influenzae* (typ B).

Exklúzne kritériá pre štúdiu VALIANT zahŕňali predchádzajúcu liečbu PEGCE alebo inou antikomplementovou terapiou, ochorenie vyhodnotené ako sekundárne na základe iného stavu, anamnézu meningokokového ochorenia a tehotenstvo, resp. dojčenie (bez jeho prerušenia).

Štúdia VALE

Najdôležitejšie podmienky pre zaradenie do pokračujúcej štúdie VALE boli účasť v štúdii VALIANT s klinickým prínosom liečby, očkovací status a používanie účinnej formy antikoncepcie.

Hlavné exklúzne kritériá pre štúdiu VALE bolo tehotenstvo, dojčenie a neochota dodržiavať protokol.

Opis populácie

Do klinickej štúdie VALIANT bolo zaradených celkovo 124 pacientov, z nich 63 pacientov do ramena s liečbou PEGCE a 61 do ramena s PLA. Východiskové charakteristiky pacientov v štúdii sa nachádzajú nižšie (Obrázok 4). Pokračujúca štúdia VALE aktuálne prebieha a predpokladá sa približne 100 účastníkov.

Obrázok 4: Demografická a klinická charakteristika pacientov v štúdií VALIANT

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Pegcetacoplan (N = 63)	Placebo (N = 61)	Overall (N = 124)
Age group — no. (%)			
Adolescents: 12–17 yr	28 (44)	27 (44)	55 (44)
Adults: ≥18 yr	35 (56)	34 (56)	69 (56)
Mean age — yr			
Among adolescents	14.6±1.7	14.8±1.8	14.7±1.7
Among adults	39.1±15.9	30.6±15.9	35.0±16.4
Female sex — no. (%)	37 (59)	33 (54)	70 (56)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	45 (71)	46 (75)	91 (73)
Asian	9 (14)	9 (15)	18 (15)
American Indian or Alaskan Native	1 (2)	0	1 (1)
Black or African American	1 (2)	0	1 (1)
Other	7 (11)	6 (10)	13 (10)
Underlying disease on basis of screening biopsy — no. (%)			
C3 glomerulopathy	51 (81)	45 (74)	96 (77)
Primary immune-complex MPGN	12 (19)	16 (26)	28 (23)
History of kidney transplantation — no. (%)	5 (8)	4 (7)	9 (7)
Median urinary protein-to-creatinine ratio (range)‡	2389.2 (713.6–11,418.0)	1815.6 (783.4–10,439.0)	2031.3 (713.6–11,418.0)
Median eGFR (range) — ml/min/1.73 m ²	78 (25–161)	91 (24–156)	86 (24–161)
Concomitant therapies — no. (%)§			
Renin–angiotensin system blocking agent	57 (90)	56 (92)	113 (91)
Immunosuppressant	47 (75)	42 (69)	89 (72)
Systemic glucocorticoid	25 (40)	24 (39)	49 (40)
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor¶	7 (11)	6 (10)	13 (10)

* Plus–minus values are means ±SD. This table includes patients in the intention-to-treat population (defined as all the patients who underwent randomization), unless otherwise specified. The term eGFR denotes estimated glomerular filtration rate, and MPGN membranoproliferative glomerulonephritis.

† Race or ethnic group was reported by the patient among a prespecified list of options.

‡ The ratio was determined from triplicate first-morning spot urine samples. Protein was measured in milligrams, and creatinine was measured in grams.

§ Concomitant therapies are shown for patients in the safety population, defined as all the patients who received at least one dose of pegcetacoplan or placebo.

¶ Drugs included in this category are dapagliflozin, dapagliflozin propanediol monohydrate, and empagliflozin.

Zdroj: [12]

4.1.4 Čas analýzy dát

Primárna analýza výsledkov štúdie VALIANT sa uskutočnila po 26 týždňoch randomizovanej fázy. Čas analýzy dát (z angl. data cut-off, DCO) pre túto primárnu analýzu bol 20.06.2024. Následné údaje z otvorenej fázy štúdie (do 52. týždňa) a dlhodobej extenzie – štúdia VALE (do 120. týždňa) sledujú dlhodobú udržateľnosť liečebného účinku a bezpečnostný profil PEGCE pri chronickej expozícii.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [12]

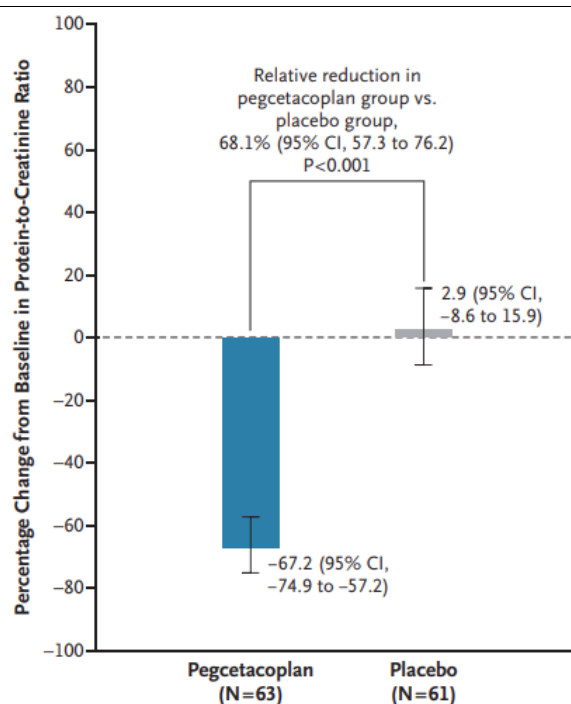
Mortalita bola sledovaná v rámci bezpečnosti. Počas trvania štúdie VALIANT zomrel jeden pacient z ramena s PEGCE na pneumóniu kvôli COVID-19.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Log-transformovaný pomer UPCR [1, 12]

Primárnym ukazovateľom štúdie VALIANT bola zmena proteinúrie v 26. týždni. Liečba PEGCE v kombinácii so SOC viedla v celkovej populácii k zníženiu UPCR v 26. týždni o 68,1 % v porovnaní s PLA + SOC (95 % CI: 57,3 – 76,2; $p < 0,001$; Obrázok 5). Zníženie proteinúrie pri PEGCE + SOC bolo pozorované už v čase prvého odberu v 4. týždni a pretrvávalo do 26. týždňa. Proteinúria v ramene s PLA sa významne nezmenila (Obrázok 6). DR poskytol predbežné dáta zo štúdie VALE, ktoré ukazujú, že pozorované zníženie proteinúrie pretrvávalo až do 100. týždňa (Obrázok 7).

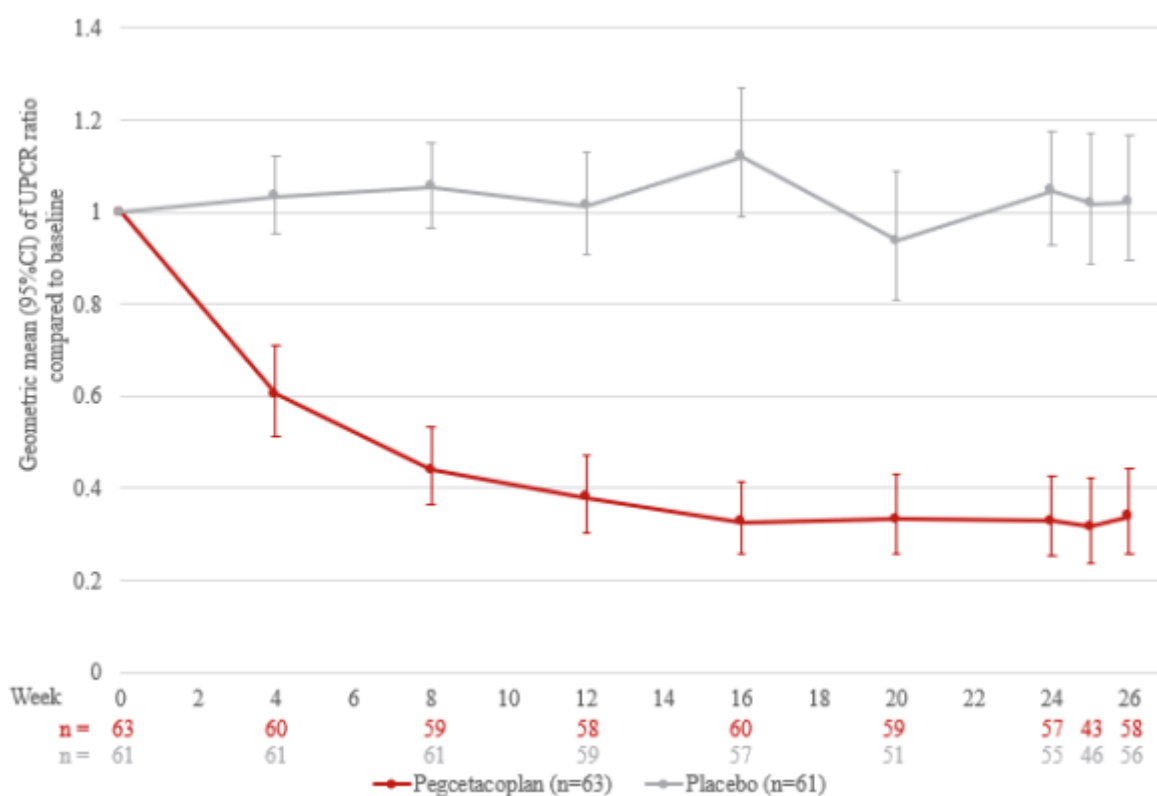
Obrázok 5: Zmena UPCR v 26. týždni štúdie VALIANT



CI – interval spoľahlivosti

Zdroj: [12]

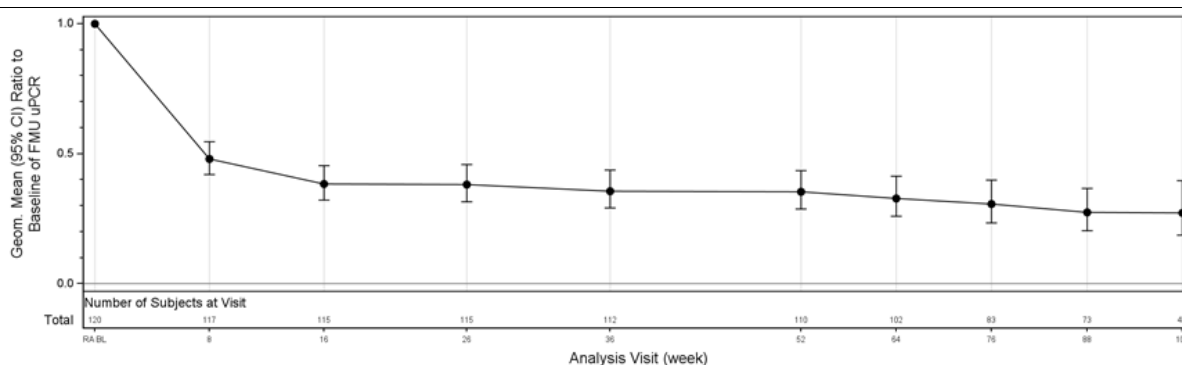
Obrázok 6: Vývoj UPCR počas randomizovanej fázy štúdie VALIANT



CI – interval spoľahlivosti

Zdroj: [12 (Suppl.)]

Obrázok 7: Zmena UPCR zo štúdií VALIANT a VALE



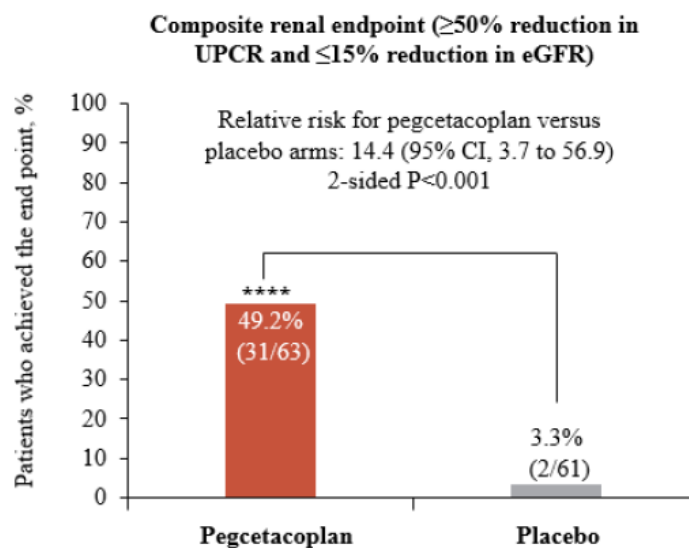
CI – interval spoľahlivosti

Zdroj: [1]

Zložený renálny koncový bod [12]

Zložený renálny koncový bod bol definovaný ako stabilizácia alebo zlepšenie eGFR v porovnaní s východiskovou hodnotou (zníženie eGFR o $\leq 15\%$) a zníženie UPCR o $\geq 50\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zložený koncový renálny bod dosiahlo štatisticky významne väčšie percento pacientov z ramena s PEGCE (49,2 %) ako z ramena s PLA (3,3 %; Obrázok 8).

Obrázok 8: Podiel pacientov, ktorí dosiahli zložený renálny koncový bod v štúdii VALIANT



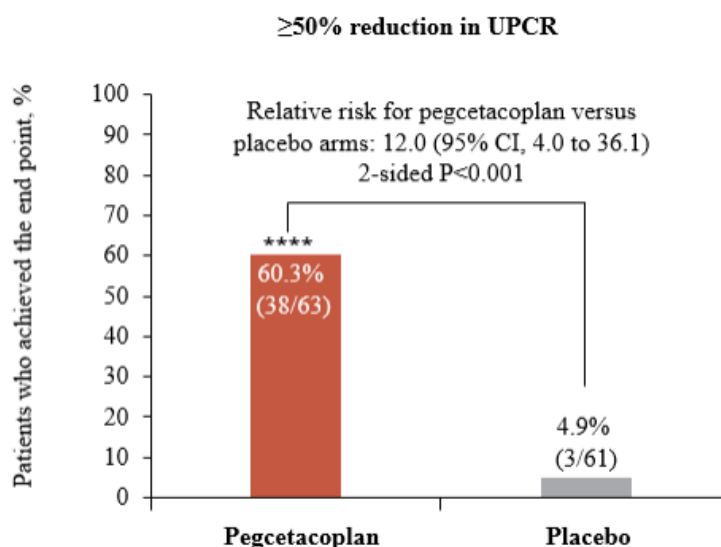
CI – interval spoľahlivosti

Zdroj: [12 (Suppl.)]

Zníženie UPCR o $\geq 50\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou [12]

Liečba PEGCE viedla k zníženiu UPCR o minimálne 50 % u štatisticky významne ($p < 0,001$) vyššieho podielu pacientov v ramene s PEGCE (60,3 %) v porovnaní s ramenom s PLA (4,9 %) s relatívnym rizikom (z angl. relative risk, RR) 12,0 (95 % CI: 4,0 – 36,1; $p < 0,001$; Obrázok 9).

Obrázok 9: Podiel pacientov so znížením UPCR o $\geq 50\%$ v štúdii VALIANT



CI – interval spoľahlivosti

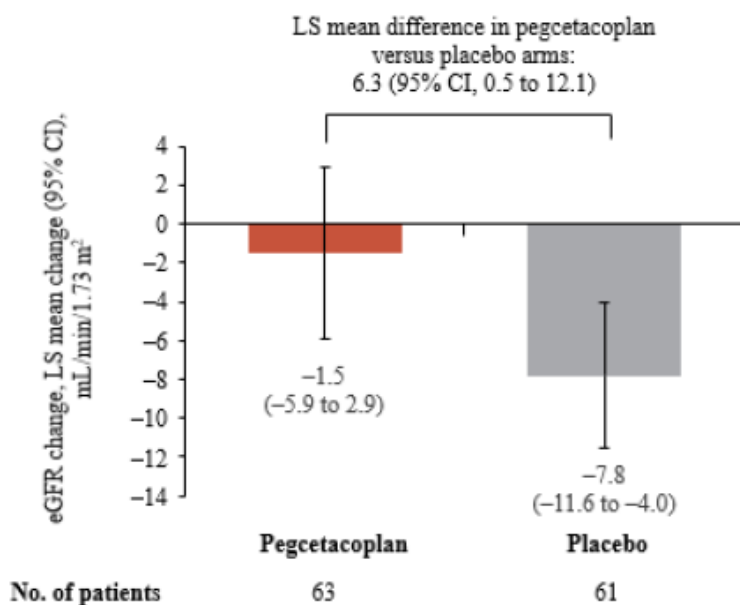
Zdroj: [12 (Suppl.)]

Zmena eGFR v porovnaní s východiskovou hodnotou [1, 12]

Od východiskového stavu po 26. týždeň bola priemerná zmena eGFR stanovená metódou najmenších štvorcov $-1,5$ ml/min/1,73 m² (95 % CI: $-5,9$ až $2,9$) v ramene s PEGCE a $-7,8$ ml/min/1,73 m² (95 % CI: $-11,6$ až $-4,0$) v ramene s PLA. Rozdiel priemerov stanovený metódou najmenších štvorcov (z angl. least squares, LS) bol $6,3$ ml/min/1,73 m² (95 % CI: $0,5$ až $12,1$). Vzhľadom na hierarchické testovanie sekundárnych ukazovateľov účinnosti v štúdii VALIANT nebola zmena eGFR v porovnaní s východiskovou hodnotou formálne testovaná a výsledky nie sú preukazné. DR poskytol

predbežné dáta zo štúdie VALE, ktoré naznačujú trend stabilizácie eGFR až do 100. týždňa v porovnaní s východiskovým stavom.

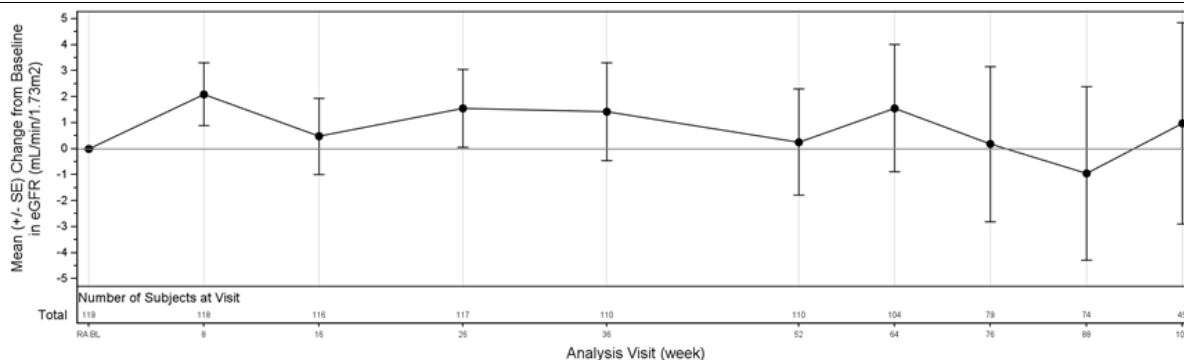
Obrázok 10: Zmena eGFR od východiskovej hodnoty v 26. týždni



CI – interval spoľahlivosti; LS – least squares (najmenšie štvorce)

Zdroj: [12 (Suppl.)]

Obrázok 11: Zmena eGFR zo štúdie VALIANT a VALE



SE – štandardná chyba

Zdroj: [1]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Dotazník EQ-5D-5L nie je spomínaný v klinickej časti FER dodanej od DR ani v hlavnej publikácii k štúdiu VALIANT, ale z údajov v committee papers od NICE nevychádza štatisticky významný rozdiel v kvalite života medzi ramenami štúdie v 26. týždni v porovnaní s východiskovým stavom (Obrázok 12) [23 (str. 91)].

Obrázok 12: Zmena skóre dotazníka EQ-5D-5L k 26. týždňu zo štúdie VALIANT

Table 33: Analysis of change from baseline at Week 26 in EQ-5D-5L score with ANCOVA model by treatment group (ITT Set)

	Pegcetacoplan (N=63)	Placebo (N=61)
Number of Subjects Included in the model	33	38
Estimates/Comparisons at Week 26		
LS Mean (SE)	3.44 (2.15)	2.85 (1.99)
95% CI of LS Mean	(-0.853, 7.741)	(-1.139, 6.842)
Difference (95% CI) in LS Mean (Pegcetacoplan vs. Placebo)	0.59 (-5.42, 6.60)	
Percentage Difference (Pegcetacoplan vs. Placebo)	20.77	
p-value (Pegcetacoplan vs. Placebo)	0.8445	

Note: Baseline is defined as the most recent non-missing measurement prior to taking the first dose of investigational product. Note: Analysis of covariance (ANCOVA) model includes treatment as fixed effect, adjusted for baseline EQ-5D-5L Score, disease type, and stratification factors.

Zdroj: [23 (str. 91)]

FACIT-Fatigue skóre je medzi 0 a 52, pričom vyššie skóre znamená nižšiu únavu. Priemerné východiskové FACIT-Fatigue skóre bolo 39,4 (so štandardnou odchýlkou, z angl. standard deviation SD 10,13) v ramene s PEGCE (54 pacientov) a 38,5 (SD 10,43) v ramene s PLA (58 pacientov) [12 (suppl.)]. Zmena oproti východiskovému skóre FACIT-Fatigue v oboch ramenách a priemerný rozdiel medzi ramenami sú uvedené vyššie (Obrázok 13). Vzhľadom na dizajn štúdie a hierarchiu sekundárnych ukazovateľov nebola kvalita života formálne testovaná [12, 33].

Skóre KDQOL bolo zostavené ako súhrnné skóre KDQOL-36, a to spriemerovaním 24 položiek z domén Závažnosť obličkovým ochorením, Symptómy a problémy spojené s obličkovým ochorením a Vplyv obličkového ochorenia na život. Skórovalo sa na stupnici od 0 do 100 bodov, pričom vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života. Priemerné skóre KDQOL bolo na začiatku štúdie 78,2 (SD 14,64) v ramene s PEGCE (57 pacientov) a 79,5 (SD 14,57) v ramene s PLA (57 pacientov) [12 (suppl.)]. Výsledný rozdiel v KDQOL skóre voči východiskovej hodnote a medzi ramenami je uvedený vyššie (Obrázok 13), vzhľadom na dizajn štúdie a hierarchiu sekundárnych ukazovateľov nebola kvalita života formálne testovaná [12, 33].

Obrázok 13: Skóre z dotazníkov o kvalite života zo štúdie VALIANT

End point	Pegcetacoplan	Placebo	Comparison between groups
Change in FACIT-Fatigue scale score from baseline, LS mean (95% CI) [†]	n = 63 0.9 (-1.6, 3.4)	n = 61 0.5 (-1.8, 2.8)	Difference (95% CI) in LS mean [‡] 0.4 (-2.9, 3.7)
Change in KDQOL score from baseline, LS mean (95% CI) [§]	n = 63 0.9 (-2.3, 4.0)	n = 61 -0.5 (-3.6, 2.7)	Difference (95% CI) in LS mean [‡] 1.3 (-3.2, 5.8)

FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KDQOL, Kidney Disease Quality of Life; LS, least-squares;

These analyses were in the intent-to-treat set.

Confidence interval widths have not been adjusted for multiplicity and may not be used in place of hypothesis testing.

Zdroj: [12 (Suppl.)]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií [12]

Bezpečnosť PEGCE bola hodnotená na základe klinickej štúdie VALIANT, ktorá je bližšie popísaná v podkapitole 4.1.

Hodnotené ukazovatele [12, 35]

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v Európskej únii (EÚ) 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 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 vrodenu odchýlkou alebo chybou, predstavuje ohrozenie na živote alebo výusti do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol posudzovaný nasledovne:

- mierne AE – vedie k miernemu alebo prechodnému nepohodliu, ktoré nevyžaduje zásah ani liečbu; neobmedzuje ani nenarušuje vykonávanie každodenných činností (napr. nespavosť, mierna bolesť hlavy);
- stredne ťažké AE – spôsobuje dostatočné nepohodlie na to, aby obmedzila alebo narušila vykonávanie každodenných činností; môže vyžadovať liečebný zásah (napr. horúčkavité ochorenie vyžadujúce perorálne užívanie liekov);
- závažné AE – Vedie k významným symptómom (príznakom), ktoré znemožňujú vykonávanie bežných každodenných činností; môže vyžadovať hospitalizáciu alebo invazívny zásah (napr. anémia vyžadujúca transfúziu krvi)

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt nežiaducich udalostí je popísaný nižšie (Obrázok 14). Neboli hlásené žiadne závažné infekcie spôsobené zapuzdrenými baktériami. Nevyskytli sa žiadne prípady odmietnutia alebo straty transplantátu [12].

Obrázok 14: Nežiaduce udalosti v štúdii VALIANT

Adverse Event	Pegcetacoplan (N = 63)	Placebo (N = 61)
	<i>number (percent)</i>	
Any adverse event	53 (84)	57 (93)
Related to trial regimen†	25 (40)	26 (43)
Severe adverse event	3 (5)	4 (7)
Serious adverse event‡	6 (10)	6 (10)
Covid-19 pneumonia	1 (2)	0
Influenza	1 (2)	0
Pneumonia	1 (2)	0
Viral infection	0	1 (2)
Acute renal injury	1 (2)	2 (3)
Nephrotic syndrome	1 (2)	0
Proteinuria	0	1 (2)
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (2)
Pyrexia	1 (2)	0
Respiratory failure	1 (2)	0
Hypertension	1 (2)	0
Vomiting	0	1 (2)
Blood creatinine increased	0	1 (2)
Spontaneous abortion	0	1 (2)
Pregnancy	0	1 (2)§
Adverse event leading to discontinuation from trial	1 (2)	1 (2)
Death	1 (2)¶	0

* Data are shown for patients in the safety population, which included all the patients who received at least one dose of pegcetacoplan or placebo. Shown are adverse events that emerged or worsened from the first dose up to 56 days after the last dose. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

† The relatedness of the adverse event to the trial regimen was determined by the investigator.

‡ If a patient had multiple occurrences of an adverse event, the patient is counted only once in the patient count, whereas all occurrences contribute to the total event count.

§ Although pregnancy is considered to be a natural medical event, it is noted as an adverse event because it led to the patient's discontinuation from the trial.

¶ The death was due to Covid-19 pneumonia.

Zdroj: [12]

V štúdii VALIANT predčasne ukončili liečbu v randomizovanej fáze 2 pacienti v ramene s PEGCE z dôvodu AE a 4 pacienti v ramene s PLA (po jednom pacientovi z nasledujúcich dôvodov: AE, odobratie súhlasu, tehotenstvo, nespôupráca). V otvorenej fáze odišli zo štúdie 2 pacienti z pôvodného ramena s PEGCE (rozhodnutie investigátora/medicínskeho monitorovania a úmrtie) a 4 pacienti z pôvodného ramena s PLA (jeden pacient vypadnutý zo sledovania, dvaja odobrali súhlas, jedna pacientka tehotná) [12].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita štúdií VALIANT a VALE

DR predložený klinický dôkaz považujeme za adekvátny pre porovnanie účinnosti PEGCE v kombinácii so SOC voči samotnej SOC. Pri hodnotení internej validity vychádzame aj z komentárov Externeho hodnotiaceho skupiny pre NICE (z angl. External Assessment Group, EAG) z NICE hodnotenia [23 (str. 612, 613)]:

- EAG pozitívne hodnotí dizajn štúdie VALIANT z hľadiska randomizácie, zaslepenia, miery straty sledovania pacientov zo štúdie, reportovania meraných parametrov a v rámci analýzy populácie, ktorú bol úmysel liečiť boli vhodne zvolené metódy adresovania chýbajúcich dát. EAG poznamenala rozdiely medzi ramenami v zmysle prognostických faktorov vo východiskových charakteristikách na úrovni 5 %. Tieto rozdiely nemusia byť klinicky významné, ale mali by byť zdôraznené a vzaté do úvahy pri interpretácii výsledkov [23 (str. 612, 613)].
- EAG nemala námietky voči kvalite štúdie VALE [23 (str. 613)].
- Na testovanie kľúčových sekundárnych cieľov v štúdii VALIANT bola použitá stratégia hierarchického testovania s vopred určeným poradím, a preto časť meraných ukazovateľov nebola formálne hodnotená. Šírky intervalov spoľahlivosti neboli upravené na multiplicitu, a preto sa nesmú používať namiesto samotného testovania štatistických hypotéz.
- Štúdia VALIANT má pomerne krátku dobu sledovania randomizovanej zaslepenej fázy, a to 26 týždňov. Predmetné ochorenia sú chronického charakteru s predpokladom dlhodobej liečby, takže finálne výsledky z predĺženej štúdie VALE budú rozhodujúce, čo sa týka účinnosti aj bezpečnosti. Výsledky štúdie VALE však budú z dôvodu chýbajúceho kontrolného ramena irelevantné pre posúdenie prínosu hodnotenej intervencie voči dostupnej terapii v slovenskej praxi.
- Určitým obmedzením internej validity môže byť vysoká fragmentácia výskumných centier, kde bolo 124 pacientov zaradených v 122 centrách, t. j. približne jeden pacient na jedno centrum. Takto vysoký počet investigátorov zavádza do štúdie potenciálne riziko variability medzi hodnotiteľmi, najmä pri ukazovateľoch, ktoré sa opierali o úsudok lekára. Odlišné klinické skúsenosti a regionálne rozdiely tak mohli vniesť určitú heterogenitu do interpretácie. Na druhej strane je potrebné zdôrazniť, že nízky počet pacientov na pracovisko je akceptovateľný pri klinickom testovaní v oblasti zriedkavých ochorení, akými sú C3G a IC-MPGN.

Externá validita štúdií VALIANT a VALE

Štúdie VALIANT a VALE považujeme za dostatočné pre porovnanie PEGCE so SOC v kontexte externej validity. Otvorenou otázkou ostáva korelácia medzi surogátnym cieľovým ukazovateľom (pokles proteinúrie) a účinnosťou liečby, či reálnym vnímaním zdravotného stavu pacienta (kvalita života). Hodnotenie externej validity pre podmienky SR je limitované absenciou národného registra pacientov s C3G/IC-MPGN, či špecifických MKCH-10 kódov pre tieto ochorenia. Bez presných epidemiologických dát o slovenskej populácii je extrapolácia výsledkov štúdie VALIANT zaťažená neistotou, či demografické a klinické charakteristiky súboru v štúdii plne reprezentujú reálnu populáciu pacientov na Slovensku.

Štúdia VALIANT pokrýva pacientov vo vekovom rozmedzí zodpovedajúcom navrhovanému IO. IO popisuje užívanie PEGCE v kombinácii s inhibítorom RAS v prípade jeho tolerancie. V štúdii VALIANT užívalo inhibítor RAS 90,48 % pacientov z ramena s PEGCE [1]. Limitáciou štúdie je absencia dát o účinnosti PEGCE u pacientov v najťažších štádiách CKD, a to štádiách CKD 4 a CKD 5, ktoré taktiež spadajú pod DR navrhované IO. Keďže podmienkou pre zahrnutie do štúdie VALIANT bola eGFR najmenej 30 ml/min/1,73 m², čo zodpovedá štádiám CKD 1 až 3, bolo v štúdii VALIANT len 3,23 % pacientov v štádiu CKD 4 a žiadni pacienti v štádiu CKD 5 [1]. Na základe absencie dát o klinickej účinnosti PEGCE u pacientov v štádiách CKD 4 a 5 požadujeme úpravu IO tak, aby obmedzilo začiatok liečby PEGCE na pacientov s hodnotou eGFR najmenej 30 ml/min/1,73 m², čo zodpovedá pacientom v štádiách CKD 1 až 3.

Vzhľadom na absenciu schváleného národného štandardného diagnostického a terapeutického postupu pre C3G/IC-MPGN neexistuje jednotná definícia optimálnej SOC. Klinická prax v SR sa opiera o individuálne rozhodnutia prácovníkov, čo môže viesť k heterogenite v predliečenosti a následnej liečbe pacientov v porovnaní s prísne

kontrolovaným dizajnom štúdie VALIANT. Externá validita je ovplyvnená aj reálnou dostupnosťou komplexnej diagnostiky a schopnosťou pacientov zvládnuť subkutánne samopodávanie liečiva a dodržiavať liečbu.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos PEGCE + SOC v porovnaní so SOC považujeme za preukázaný.

Prínos liečby PEGCE + SOC považujeme v ukazovateľoch zmena UPCR, podiel pacientov s dosiahnutím zloženého renálneho koncového bodu, podiel pacientov so znížením UPCR o aspoň 50 % za preukázaný a v zmene eGFR oproti východiskovej hodnote za nepreukázaný. Prínos v kvalite života na základe dotazníkov EQ-5D-5L, FACIT-Fatigue a KDQOL považujeme za podobný. Validitu klinických štúdií VALIANT a VALE považujeme za dostatočnú.

Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v ukazovateli zmena UPCR považujeme za preukázaný.

Liečba PEGCE viedla k zníženiu UPCR (-67,2 %) v porovnaní s kontrolným ramenom, kde bolo zaznamenané zvýšenie oproti východiskovej hodnote (2,9 %) čo predstavuje štatisticky významné zníženie o 68,1 % (95 % CI: 57,3 – 76,2; $p < 0,001$) v 26. týždni štúdie VALIANT. Predbežné výsledky z pokračujúcej štúdie VALE ukazujú trend zníženia proteinúrie počas obdobia 100 týždňov.

Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v ukazovateli podiel pacientov, čo dosiahli zložený renálny koncový bod považujeme za preukázaný.

Zložený renálny koncový bod, t. j. zníženie proteinúrie o ≥ 50 % a zlepšenie, resp. stabilizácia eGFR (definovaná ako ≤ 15 % pokles v eGFR), hodnotený v 26. týždni štúdie VALIANT, dosiahlo 49,2 % pacientov liečených PEGCE v porovnaní s 3,3 % pacientov z ramena s PLA s RR 14,4 (95 % CI: 3,7 – 56,9; $p < 0,001$) v prospech ramena PEGCE + SOC.

Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v ukazovateli podiel pacientov, čo dosiahli aspoň 50 % zníženie UPCR považujeme za preukázaný.

Samotné zníženie proteinúrie o ≥ 50 % dosiahlo v 26. týždni štúdie VALIANT 60 % pacientov z ramena s PEGCE v porovnaní s 5 % pacientov z ramena s PLA s RR 12,0 (95 % CI: 4,0 – 36,1; $p < 0,001$).

Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v ukazovateli zmena eGFR oproti východiskovej hodnote nepovažujeme za preukázaný.

Samotná zmena v eGFR voči východiskovej hodnote medzi ramenami nebola v štúdi VALIANT kvôli hierarchickému testovaniu sekundárnych ukazovateľov formálne testovaná. Výsledky tak nie sú preukazné. Priemerná zmena eGFR bola -1,5 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -5,9 až 2,9) v ramene s PEGCE a -7,8 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -11,6 až -4,0) v ramene s PLA. Rozdiel priemerov stanovený metódou najmenších štvorcov bol 6,3 ml/min/1,73 m² (95 % CI: 0,5 – 12,1). Predbežné výsledky z pokračujúcej jednoramennej štúdie VALE ukazujú trend stabilizácie eGFR počas obdobia 100 týždňov.

Prínos liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC v kvalite života považujeme za podobný.

Kvalita života nebola formálne testovaná kvôli hierarchickému vyhodnocovaniu sekundárnych kľúčových ukazovateľov. Odhliadnuc od tohto faktu, liečba PEGCE nevedla k numerickému zlepšeniu kvality života.

Bezpečnosť liečby PEGCE + SOC v porovnaní s PLA + SOC považujeme na základe komparatívnych výsledkov štúdie VALIANT za preukázanú.

Výskyt nežiaducich udalostí bol u 53 pacientov (84 %) v ramene s PEGCE a 57 pacientov (93 %) v ramene s PLA. Výskyt nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace s liečbou bol u 25 pacientov (40 %) v ramene s PEGCE a 26 pacientov (43 %) v ramene s PLA. Jeden pacient z ramena s PEGCE zomrel na respiračné zlyhanie kvôli pneumónii COVID-19. Neboli hlásené žiadne závažné infekcie spôsobené zapuzdrenými baktériami a nevyskytli sa žiadne prípady odmietnutia alebo straty transplantátu.

Validitu klinických štúdií VALIANT a VALE považujeme za dostatočnú.

Interná validita štúdií bola zhodnotená EAG ako dostatočná. Hodnotenie externej validity pre podmienky SR je zaťažené neistotou kvôli absencii epidemiologických dát o slovenských pacientoch. Neistotu prináša aj otázne prepojenie medzi pozorovaným zlepšením klinických parametrov, účinnosťou liečby a kvalitou života pacientov. Vzhľadom na dostupný klinický dôkaz a modelovanie dopadu na rozpočet DR požadujeme úpravu IO, aby umožňovalo iniciáciu liečby len pacientom s hodnotou eGFR najmenej 30 ml/min/1,73 m² (CKD 1 – 3).

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil kohortový Markovov model s celkovo 23 zdravotnými stavmi (Obrázok 15). Zdravotné stavy sú definované kombináciou dvoch klinických premenných – štádiom CKD na základe hodnoty eGFR a úrovňou proteinúrie vyjadrenou UPCR. Kombinácia piatich úrovní CKD a troch rozmedzí proteinúrie tvorí 15 stavov. Okrem toho model zachytáva nasledujúce stavy a udalosti:

- Stabilné ochorenie (pri UPCR pod 1 g/g môžu pacienti dosiahnuť stabilné ochorenie, ktoré je ďalej stratifikované podľa štádia CKD na 5 stavov)
- Dialýza
- Transplantácia obličky
- Smrť

Pacienti v ramene s intervenciou sú liečení PEGCE + SOC. V komparatívnom ramene sú pacienti liečení SOC. Zloženie jednotlivých režimov sa riadi podľa protokolu používaného v klinickej štúdii VALIANT. Zdroje dát pochádzajú zo štúdie VALIANT a literatúry [33, 36 - 46].

Použitá je perspektíva platcu zdravotnej starostlivosti. Modelované cykly sú trojmesačné. V modeli je uplatnená korekcia na polovicu cyklu. Použitá diskontná sadzba je 5 % pre náklady aj prínosy. Použitý časový horizont je celoživotný (74 rokov). DR nepredpokladá vyprchanie prínosu PEGCE.

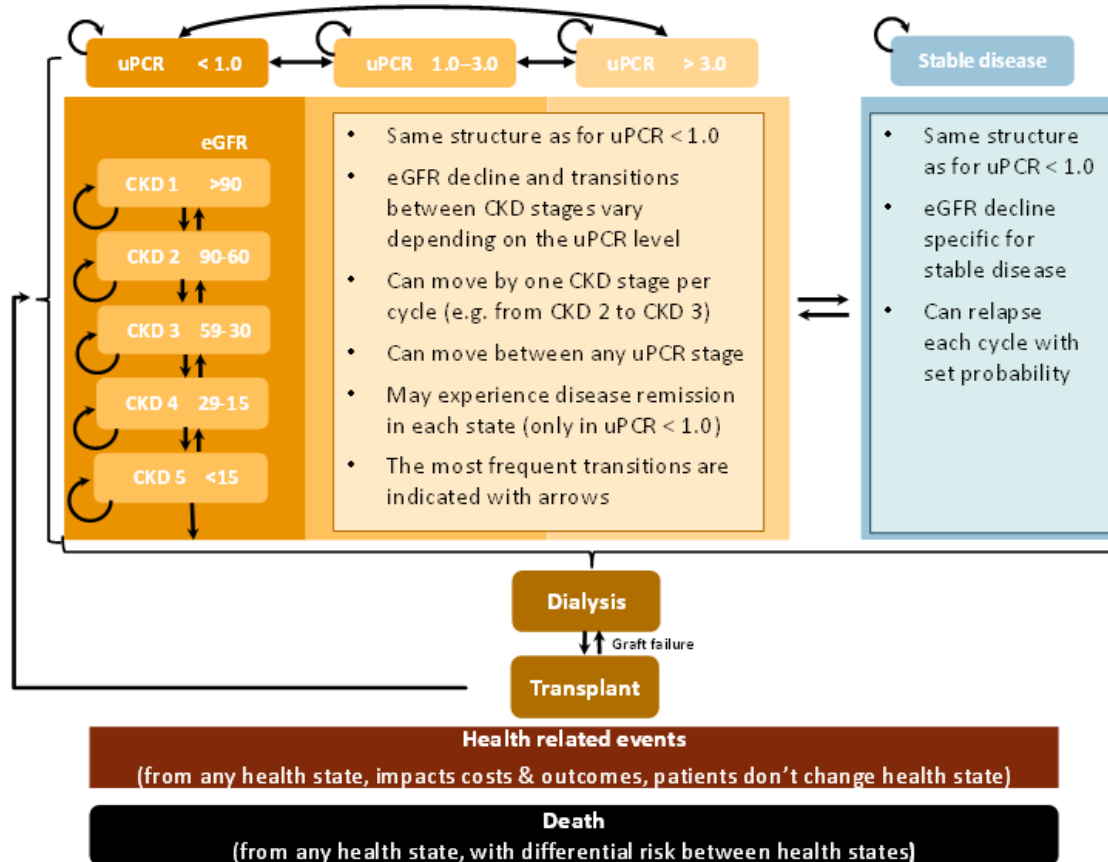
Prechodové pravdepodobnosti medzi stavmi UPCR boli odvodené zo štatistickej analýzy individuálnych údajov pacientov zo štúdie VALIANT pomocou multinomiálnej logistickej regresie zahŕňajúcej ako premenné liečebné rameno a zdravotný stav pacienta v predchádzajúcom cykle. Prechodové pravdepodobnosti medzi štádiami CKD boli založené na rýchlosti poklesu eGFR odvodené z lineárnej regresnej analýzy individuálnych údajov štúdie VALIANT.

DR v predloženom farmakoekonomickom modeli (FEM) modeluje prínos vo forme QALY na základe času, ktorý pacient strávi v jednotlivých zdravotných časoch, pričom každý stav má zodpovedajúcu úroveň kvality života – utilitu. Zdrojom pre použité utility je štúdia Cooper et al., 2020, a dáta zo štúdie VALIANT [36]. V štúdii VALIANT sa zbierali údaje v dotazníkoch EQ-5D-5L, ktoré boli transformované na EQ-5D-3L a použité na odvodenie hodnôt utilít prostredníctvom regresnej analýzy individuálnych údajov pacientov. Na základe týchto výsledkov boli v modeli aplikované dodatočné disutility pre pacientov so zvýšenou úrovňou UPCR (viac ako 1 g/g). Pre štádiá s CKD1 a CKD2 sú utility odvodené zo štúdie VALIANT, pre štádiá CKD 3, CKD 4 a CKD 5, dialýzu (hemodialýzu, HD a peritoneálnu dialýzu, PD) a transplantáciu z publikácie Cooper et al., 2020 [36]. Hodnoty užitočnosti boli v každom cykle upravené o vekom podmienený pokles odvodený z regresnej analýzy podľa Ara a Brazier, 2010 [37]. DR navyše modeluje prínos QALY prostredníctvom „ušetrenéj obličky“ vďaka liečbe PEGCE podľa publikácie Axelrod a kol.,

2018 [38]. DR modeluje riziko kardiovaskulárnych udalostí podľa údajov z externých zdrojov: porážka [39], zlyhanie srdca [40], kardiovaskulárna mortalita [41] a infarkt myokardu [42], pričom špecifické riziká pre jednotlivé štádiá CKD boli odvodené aplikáciou pomerov rizík (z angl. hazard ratio, HR) zo štúdie Matsushita a kol., 2015 na hodnoty rizika bežnej populácie [43].

Model ráta s nákladmi na obstaranie liekov (PEGCE a SOC v zmysle ZKL a dávkovania vychádzajúceho zo štúdie VALIANT) [19, 35]. Náklady na manažment ochorenia, na transplantáciu, na CV udalosti a úmrtia vychádzajú z Databázy jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku [44]. Náklady na dialýzu vychádzajú zo zmluvy medzi poskytovateľom zdravotnej starostlivosti a Všeobecnou zdravotnou poisťovňou a. s. dodanou DR v rámci neverejného podania [45]. Náklady na „ušetrenú obličku“ a posttransplantačnú starostlivosť vychádzajú z analýzy Dudek a kol., 2020 dodanej DR v rámci neverejného podania [46].

Obrázok 15: Štruktúra farmakoekonomického modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Pri hodnotení modelu sa opierame o zahraničné hodnotenia Aspavali v predmetnej indikácii od NICE a CDA-AMC. Hodnotenie NICE v čase prípravy tohto hodnotenia nebolo ukončené, a tak vychádzame zo zverejnenej pracovnej verzie (konceptu). NICE vo svojom hodnotení popisuje model so 49 stavmi, ktorému vyčíta jeho prílišnú komplexnosť a obojsmerné prechody medzi CKD stavmi. Obojsmerný prechod dovoľuje aj zlepšenie eGFR a prechod napr. z CKD 3 do CKD 2, kým jednosmerný prechod by umožnil len zotrvanie v stave, prípadne pokles do horšieho stavu (t. j. z CKD 3 do CKD 4). V modeli posudzovanom NICE dochádza v štádiu stabilného ochorenia k prerušeniu liečby PEGCE, čo bolo hodnotiteľmi považované za problematické a klinicky nepodložené. V modeli je použitá diskontácia 3,5 % podľa lokálnych pravidiel [47].

Hodnotenie CDA-AMC bolo v čase tvorby tohto hodnotenia ukončené [48]. Kanadský model má 23 zdravotných stavov, pričom stavy CKD 1 – 5 a zároveň uPCR = „stabilné ochorenie“ nie sú súčasťou základného nastavenia

modelu, ale sú uvedené v rámci analýzy citlivosti. V stabilnom stave dochádza k prerušeniu liečby PEGCE. V modeli je použitá perspektíva platcu, ako aj celospoločenská perspektíva [49].

Slovenská lokalizácia modelu má 23 stavov a hoci teoreticky umožňuje obojsmerný prechod medzi CKD stavmi, použité nastavenia umožňujú len jednosmerný prechod v súlade s realistickými klinickými očakávaniami. V modeli predloženom DR v stabilnom stave nedochádza k prerušeniu liečby PEGCE, čo je v súlade so štúdiou VALIANT, z ktorej vychádza predkladaný FEM. Miera diskontácie je 5 % a použitá je perspektíva platcu podľa platnej legislatívy [50].

Akceptujeme predložený model. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu a zvolené zdravotné stavy.
- **Akceptujeme** zvolený komparátor, ktorý zodpovedá komparátoru v štúdii VALIANT a súčasnej liečbe podľa konzultácie s odborníkmi.
- **Akceptujeme** trojmesačné cykly a korekciu na polovicu cyklu. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu k predmetným ochoreniam.
- **Akceptujeme** použitý časový horizont 74 rokov, čo je pri vstupe pacientov do modelu vo veku 26 rokov celoživotný horizont. Toto nastavenie zodpovedá populácii pacientov s predmetnými ochoreniami a chronickému charakteru ochorení.

5.1.2 Populácia

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

5.1.3 Klinická účinnosť

Akceptujeme s neistotou modelovanú klinickú účinnosť PEGCE na základe klinickej štúdie VALIANT. Prínos PEGCE vychádza zo štúdie VALIANT s krátkou dĺžkou sledovania (26 týždňov v randomizovanej fáze, 26 týždňov v otvorenej fáze a následnej pokračovacej štúdie VALE) vzhľadom na chronickú povahu predmetných ochorení s potenciálne celoživotnou liečbou PEGCE. Extrapolácia klinického benefitu pozorovaného v krátkych štúdiách VALIANT a VALE na dobu 74 rokov je spojená s neistotou dlhodobého účinku PEGCE na predmetné chronické ochorenia. Model využíva UPCR a eGFR ako surrogátne ukazovatele na predikciu rizika progresie ochorenia. Hoci vzťah medzi UPCR, eGFR a dopadom na obličky je zdokumentovaný v literatúre, kvantifikácia zníženia rizika u pacientov s C3G/IC-MPGN je neistá. Neistotu dlhodobého prínosu PEGCE vyjadrila vo svojom hodnotení aj CDA-AMC [48]. NICE kritizoval rôznu dĺžku sledovania prínosu (26 týždňov pre kontrolné rameno a 52 týždňov pre PEGCE), ktorá môže vplývať na pozorovaný rozdiel medzi ramenami, a teda spôsobiť nadhodnotenie odhadovaného účinku PEGCE [47]. Z dostupných materiálov od DR nie je jasné, aká dĺžka sledovania je použitá v slovenskej verzii modelu, a teda či je tento zdroj neistoty relevantný pre hodnotenie lieku Aspaveli na Slovensku.

Akceptujeme s neistotou absenciu vyprchania prínosu PEGCE. DR predpokladá, že liečebný efekt PEGCE pozorovaný počas 52 týždňov štúdie VALIANT pretrvá v celoživotnom horizonte (74 rokov). Až 99 % predikovaného benefitu asociovaného s liečbou PEGCE plus SOC tak vyplýva práve z tohto predpokladu. Keďže model priamo prepája zmeny UPCR a eGFR s budúcimi rizikami progresie CKD, terminálneho zlyhania obličiek a mortality, predpoklad stabilného dlhodobého účinku pravdepodobne nadhodnocuje predikované oddialenie progresie ochorenia, ako aj s tým spojený prínos pre prežívanie pacientov. Neistotu v súvislosti s absenciou vyprchania prínosu uviedla vo svojom hodnotení aj CDA-AMC a absencia vyprchania prínosu bola diskutovaná aj v koncepte hodnotenia NICE [47, 48].

Akceptujeme s neistotou použitie rovnakých prechodových pravdepodobností medzi stavmi pri transplantovanej obličke ako pri natívnej obličke. Používanie identických prechodových pravdepodobností pred transplantáciou a po nej je jednou z kľúčových výhrad spomínaných v hodnotení NICE z dôvodov klinickej nepravdepodobnosti a podhodnotenia rizika po transplantácii [47].

Neakceptujeme pravdepodobnosť, s akou pacient na dialýze podstúpi transplantáciu obličky, ktorá bola v modeli nastavená 13,45 % na cyklus. Zmenili sme pravdepodobnosť transplantácie na cyklus na 8,13 %. DR vychádza z britských údajov Národného registra zriedkavých obličkových ochorení RaDaR a ráta s mediánom čakania na

transplantát 1,2 roka od začiatku dialýzy [51]. Nastavené hodnoty však nezodpovedajú slovenskej realite. Na Slovensku sa čakanie na transplantáciu nemeria od začiatku dialýzy, ale od evidencie na čakaciu listinu na transplantáciu obličky. Nie všetci dialyzovaní pacienti sú automaticky kandidáti na transplantáciu. Údaje z NCZI ukázali, že ku koncu roka 2024 bolo 3 413 pacientov na dialýze (z toho 3 319 liečených hemodialýzou a 94 peritoneálnou dialýzou), ale len 372 bolo zaradených na čakaciu listinu na transplantáciu obličky [52]. Tieto čísla ilustrujú, že na čakaciu listinu na transplantáciu obličky nie je evidovaných približne 89 % dialyzovaných pacientov. Z údajov Národnej transplantlačnej organizácie za rok 2025 sme odvodili medián čakania na transplantáciu na 2,04 roka a pravdepodobnosť transplantácie na modelovaný cyklus 8,13 % [53]. Detaily výpočtu sú vo FEM v hárku NIHO zmeny a výsledky zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). Zmena zvýšila ICUR o 21,5-tisíc €/QALY.

Tabuľka 4: Výpočet pravdepodobnosti transplantácie na cyklus

	NIHO		DR	
	Nastavenie	zdroj	Nastavenie	zdroj
Počet transplantácií obličky v 2025	139	výročná správa NTO	N/A	–
Počet pacientov na čakacej listine k 31.12.2025	271	výročná správa NTO	N/A	–
Ročná pravdepodobnosť transplantácie	0,339	podiel transplantácií k celkovému počtu pacientov na čakacej listine	N/A	–
Medián čakania na transplantát (roky)	2,045	vypočítaný z ročnej pravdepodobnosti transplantácie	1,2	RaDaR
Pravdepodobnosť transplantácie na cyklus	8,13 %	vypočítaná z ročnej pravdepodobnosti transplantácie	13,45 %	vypočítaná z mediánu čakania na transplantát

*N/A – DR neposkytuje daný údaj, NTO – Národná transplantlačná organizácia, RaDaR – britský Národný register zriedkavých obličkových ochorení

Zdroj: [1, 53]

Neakceptujeme podiel pacientov na dialýze, ktorí nie sú vhodní na podstúpenie transplantácie obličky. Model ráta so 16,8 % pacientov na dialýze, ktorí nie sú vhodní kandidáti na transplantáciu. Nastavenie sme zmenili na 60 %. V modeli transplantáciu nepodstúpi len podskupina dialyzovaných pacientov označení ako nevhodní kandidáti na transplantáciu. Nepredpokladáme, že dôvodom, prečo vyššie spomínaných 89 % slovenských dialyzovaných pacientov nie je evidovaných na čakacej listine na transplantát obličky, je, že nie sú vhodní kandidáti na transplantáciu (kvôli zdravotným kontraindikáciám či nespolupráci). Napriek tomu týchto pacientov ich absencia na čakacej listine diskvalifikuje z podstúpenia transplantácie. V modeli tak spadajú pod kategóriu pacienti na dialýze, ktorí nie sú vhodní kandidáti na transplantáciu. Podiel takýchto pacientov zo všetkých dialyzovaných sme zmenili konzervatívnym odhadom na 89 %. Zmena zvýšila ICUR o 91,8-tisíc €/QALY. Po zapracovaní ostatných NIHO zmien (viac časť 5.2.2) však táto dodatočná zmena parametra podiel pacientov na dialýze, ktorí nie sú vhodní kandidáti na podstúpenie transplantácie obličky, znižuje ICUR o 408,2-tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou pravdepodobnosť prežitia po transplantácii. DR používa vo FEM pravdepodobnosť prežitia po transplantácii 95,32 %, ktorá nevychádza zo štúdie VALIANT, ale zo štúdie Pruett a kol., 2021 [54]. Navyše v modeli BIA používa DR odlišnú pravdepodobnosť prežitia po transplantácii, a to 90 % a ako zdroj uvádza Polašcin, 2022 [1]. Neidentifikovali sme vhodnejší zdroj, a preto akceptujeme nastavenie DR s neistotou.

Akceptujeme s neistotou rozdelenie pacientov po transplantácii obličky do CKD kategórií na základe externých dát zo štúdie Pruett a kol., 2021 [54]. Neidentifikovali sme vhodnejší zdroj, a preto akceptujeme nastavenie DR s neistotou.

Akceptujeme modelované zvýšené riziko CV udalostí v závislosti od štádia CKD. V koncepte hodnotenia NICE boli CV udalosti odstránené zo základného scenára, nakoľko žiadne neboli pozorované v štúdii VALIANT a podľa názoru EAG je výskyt CV udalostí pochádzajúci z literatúry o CKD nadhodnotený vzhľadom na výrazne nižší vek pacientov s C3G/IC-MPGN v porovnaní s inými pacientami s CKD [47]. Taktiež je otázne, nakoľko výskyt CV reportovaný

v zahraničnej literatúre zodpovedá výskytu CV udalostí v slovenskej populácii. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou prechod na dialýzu po prvom cykle v štádiu CKD 5. V hodnotení NICE je popísaná preferencia prechodu na dialýzu v štádiu CKD 5 pri nižšej hodnote eGFR v súlade s NICE odporúčaniami a nie priamo po jednom cykle v danom štádiu bez ohľadu na hodnotu eGFR [47]. NICE sa venuje substitučnej liečbe obličiek vo svojom odporúčaní NG107, kde odporúča začať s dialýzou pri eGFR hodnote približne 5–7 ml/min/1,73 m² [55]. Vzhľadom na nastavenie modelu nie je možné jednoducho zmeniť prechod na dialýzu podľa konkrétnej eGFR hodnoty. Preferovali by sme, ak by sa prechod na dialýzu modeloval podľa odporúčaní, než po jednom cykle pri eGFR pod 15 ml/min/1,73 m². V modeli je možné upraviť pravdepodobnosť prechodu pacientov v stave CKD 5 na dialýzu. Hoci úpravu tohto parametra nepovažujeme za vhodné nastavenie, informatívne uvádzame, že zníženie hodnoty z nastavených 100 % na 50 % zvýši ICUR o približne 5-tisíc €/QALY. Z toho vyplýva, že oddialenie dialýzy (k čomu by NIHO preferované nastavenie viedlo) by navýšilo ICUR, a preto akceptujeme prechod na dialýzu s neistotou.

Akceptujeme s neistotou modelovanie pravdepodobnosti relapsu zo stabilného ochorenia na základe externých zdrojov. Model vychádza z mediánu trvania stabilného ochorenia 26 mesiacov pochádzajúceho zo štúdie Caravaca-Fontan a kol., 2025, ktorá sa však netýkala liečby PEGCE [8]. Neidentifikovali sme vhodnejší zdroj, a preto akceptujeme nastavenie DR s neistotou.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme s neistotou použité utility. Pre štádiá CKD 1 a 2 s UPCR pod 1 g/g boli použité údaje zo štúdie VALIANT a pre ostatné stavy údaje zo štúdie Cooper a kol., 2020 [12, 36]. Na základe regresnej analýzy z dát z VALIANT boli v modeli dodatočne aplikované disutility pre pacientov so zvýšenou úrovňou UPCR (nad 1 g/g). Hodnoty užitočnosti boli v každom cykle upravené o vekom podmienený pokles podľa Ara a Brazier, 2010 [37]. Nepoužitie dát z VALIANT na modelovanie utilít pre vyššie štádiá CKD je pochopiteľné vzhľadom na exklúzne kritériá štúdie týkajúce sa hodnoty eGFR, a tým aj CKD štádií 4 a 5. Hodnoty utilít pre CKD 4 a 5 predložené DR sú však výrazne nižšie, ako sú nastavené v základnom scenári EAG v hodnotení NICE [47]. NICE taktiež popisuje rozdiely v utilitách v niektorých CKD stavoch medzi dospelými a adolescentmi, a medzi pacientmi s C3G a IC-MPGN, a uvádza, že analýza podskupín by mohla priniesť pridanú hodnotu pre rámec hodnotenia [23, str. 701]. Lekári so zameraním na pediatrickú populáciu popisujú výraznejší vplyv C3G/IC-MPGN, najmä dialýzy, na kvalitu života u adolescentov v porovnaní s dospelými pacientmi [47]. Hodnoty utilít pre CKD 3 až CKD 5 (bez aplikácie disutilít pri zvýšenej proteinúrii) v predkladanom modeli zodpovedajú akceptovaným utilitám pre CKD stavy v NIHO hodnotení č. 55/2023 lieku Jardiance na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek [56]. Utility k jednotlivým CKD stavom reportované v literatúre pochádzajú zo štúdií na výrazne staršej populácii pacientov, než sú pacienti s C3G/IC-MPGN. Akceptujeme s neistotou ich použitie vzhľadom na absenciu utilít špecifických pre pacientov s C3G/IC-MPGN aj kvôli raritnému výskytu predmetných ochorení. Použitie utilít zo základného scenára hodnotenia NICE by viedlo k zvýšeniu ICUR o 65,3-tisíc €/QALY.

Tabuľka 5: Porovnanie utilít pre CKD stavy – nastavenie modelu od DR, EAG základný scenár v hodnotení NICE a hodnotenie NIHO lieku Jardiance

	Hodnota utility		
Parameter	nastavenie DR	EAG základný scenár	NIHO hodnotenie lieku Jardiance
CKD 1			
Stabilné ochorenie	0,91	0,91	0,85
uPCR < 1 g/g	0,91	0,91	
uPCR 1–3 g/g	0,84	0,84	
uPCR > 3 g/g	0,84	0,84	
CKD 2			
Stabilné ochorenie	0,91	0,91	0,85
uPCR < 1 g/g	0,91	0,91	
uPCR 1–3 g/g	0,84	0,84	
uPCR > 3 g/g	0,84	0,84	
CKD 3			
Stabilné ochorenie	0,8	0,86	0,8
uPCR < 1 g/g	0,8	0,86	
uPCR 1–3 g/g	0,74	0,86	
uPCR > 3 g/g	0,74	0,86	
CKD 4			
Stabilné ochorenie	0,74	0,85	0,74
uPCR < 1 g/g	0,74	0,85	
uPCR 1–3 g/g	0,68	0,85	
uPCR > 3 g/g	0,68	0,85	
CKD 5			
Stabilné ochorenie	0,73	0,81	0,73
uPCR < 1 g/g	0,73	0,81	
uPCR 1–3 g/g	0,67	0,81	
uPCR > 3 g/g	0,67	0,81	
Dialýza (HD)	0,44	0,49	0,56
Dialýza (PD)	0,53	0,58	0,58
Transplantácia	0,71**	0,44*	0,71

* utilita v čase podstúpenia transplantácie; ** utilita po transplantácii

Zdroj: [1, 47, 56]

Akceptujeme modelovanie disutilít pre CV udalosti. V štúdií VALIANT sa nevyskytli žiadne CV udalosti a modelované disutility pochádzajú z literatúry o širšej populácii pacientov s CKD [43]. EAG vylúčila disutility pre CV udalosti zo svojho základného scenára [47]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme modelovanie prínosu ušetrenej obličky. Tento prínos sme vo FEM odstránili. DR modeluje prínos ušetrenej obličky ako 2,31 QALY oproti zotrvaníu na dialýze na základe publikácie Axelrod a kol. z 2018 [38]. Tento prínos podľa argumentácie DR spočíva v tom, že PEGCE má potenciál znížiť dopyt po transplantáte, čím sa ušetrí oblička pre iného pacienta na čakacej listine. Zdravotné benefity pre pacientov mimo C3G/IC-MPGN sú nepriame efekty a nedajú sa priamo pripísať vplyvu intervencie na liečnú populáciu, čo je v súlade s postojom EAG. NICE ako aj CDA-AMC v hodnotení odstránil prínosy ušetrenej obličky zo svojho základného scenára [47, 49]. Vypnutie prínosu ušetrenej obličky zvyšuje ICUR o 757,3-tisíc €/QALY.

5.1.6 Náklady

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

Akceptujeme s neistotou mieru prerušenia liečby. DR predpokladá 100 % adherenciu k liečbe s výnimkou ukončenia liečby podľa údajov zo štúdie VALIANT, čo bolo v modeli nastavené ako [REDACTED] miera prerušenia liečby na cyklus. Táto miera prerušenia liečby vychádza zo [REDACTED] pacientov, ktorí ukončili liečbu v randomizovanej fáze štúdie VALIANT [12]. EAG uvádza limitácie použitia konštantnej miery prerušenia liečby, ktorá je zjednodušením skutočného stavu, keďže v reálnom čase sa pravdepodobne prejaví viacero faktorov meniacich mieru prerušenia liečby v čase (správanie pacientov, hromadenie AE, kolísanie prejavov ochorenia) [47].

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme náklady na PEGCE a SOC. Dávkovanie PEGCE je v súlade s SPC a modelované tak, že na každého pacienta sa ráta s dávkou jednej liekovky na jedno podanie, čo zodpovedá skutočným nákladom na PEGCE bez ohľadu na potenciálne zníženie dávky podľa hmotnosti u adolescentov [3]. Dávkovanie SOC vychádza zo štúdie VALIANT, kde je však popísané ako stabilné a optimalizované a nie sú uvedené konkrétne liečivá, a teda ani dávky [35]. Dávkovanie SOC nekopíruje pri všetkých zložkách SOC dávkovanie podľa SPC a DR neuvádza zdroj pre nastavenie dávok. Model neuvažuje o nespotrebovaných zvyškoch balení vzhľadom na fixnú dávku PEGCE a nízke náklady na SOC. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme náklady na následnú liečbu. Model predpokladá po transplantácii návrat na pôvodnú liečbu, t. j. PEGCE a SOC alebo samotný SOC, podľa toho, čím bol pacient liečený pred transplantáciou. Náklady ako aj výhrady k nákladom na SOC sú popísané vyššie. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme modelovanie nákladov na monitorovanie jednotlivých zdravotných stavov. Preferovali by sme potvrdenie nastavenej frekvencie kontrolných vyšetrení v slovenskej adaptácii modelu väčšou mierou než jedným klinickým odborníkom. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme náklady na transplantáciu. Predložené náklady sú oproti nákladu za samotnú transplantáciu navýšené dodatočnými pripočítateľnými položkami, ktorých adekvátnosť nevieme posúdiť. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme náklady na CV udalosti. Overovanie adekvátnosti jednotlivých nákladov a správnosť výpočtu je nad rámec tohto hodnotenia. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme náklady za ušetrenú obličku. Tento náklad sme vo FEM odstránili. DR pri modelovaní nákladov za ušetrenú obličku vychádza zo zdroja Dudek a kol., 2020 dodaného v rámci neverejného podania a náklad „ušetrenej obličky“ vyčíslil na [REDACTED] [46]. Podobne ako v prípade prínosu v QALY, aj náklad za ušetrenú obličku patrí medzi nepriame efekty, ktoré nie je možné priamo pripísať vplyvu intervencie na liečenú populáciu, čo je v súlade s postojom EAG. NICE ako aj CDA-AMC v hodnotení odstránil náklady za ušetrenú obličku zo svojho základného scenára [47, 49]. Vypnutie nákladu za ušetrenú obličku vedie k zvýšeniu ICUR o 31,7-tisíc €/QALY.

Akceptujeme absenciu nákladov na podanie liekov. Model ráta s aplikáciou liekov samotným pacientom, resp. zákonným zástupcom pacienta a preto nemodeluje náklady na podanie. Tento spôsob aplikácie lieku si však vyžaduje iniciačné zaškolenie od odborníka a overenie schopnosti pacienta/zákonného zástupcu podávať liek. V súlade s SPC je takisto vyžadovaná vakcinácia voči proti zapuzdreným baktériám vrátane *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typov A, C, W, Y a B a *Haemophilus influenzae* typu B [3]. Náklady na zaškolenie pacientov a vakcináciu sú nevyhnutné pre liečbu PEGCE, avšak očakávame, že budú nízke. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Otváranie FEM trvá viac ako minútu, ale výsledky sa prepočítavajú automaticky a bezprostredne po zmene vstupných parametrov. V predloženej dokumentácii sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré zhoršovali pochopenie a kontrolu modelu:

- Samotný názov modelu vo FEM spomína len C3G a nie IC-MPGN – „Cost-effectiveness of pegcetacoplan in the treatment of C3 glomerulopathy“
- Vo FEM a FER sú odlišné schémy modelov – v schéme vo FEM chyba CKD 5 a stable disease je pomenovaná ako remission.
- Ako súčasť liečiv v SOC je uvedený prednizolón vo forme tabliet. V ZKL je však prednizolón len vo forme dermálneho roztoku s preskripčným obmedzením na lekárov, ktorí poskytujú zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore dermatovenerológia a detská dermatovenerológia. Uvedená sila liečiva, dávka a cena popísaná vo FEM aj v modeli analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis model, BIM) zodpovedá liečivu prednizón, ktoré je v ZKL bez preskripčného obmedzenia.
- Liečivo takrolimus, ktoré je súčasťou SOC, je všade chybné uvedené ako „tacrolius“. Použitie názvov liečiv v angličtine v spojení s chýbajúcimi písmenami zhoršuje dohľadateľnosť a kontrolu uvedených údajov.
- Vo výslednej tabuľke základného scenára sú všetky CKD stavy chybné označené ako CKD 1.
- Vo výslednej tabuľke Aspaveli vs. SOC vo FER aj FEM nesedia uvedené QALY za jednotlivé zdravotné stavy s ich uvedeným súčtom. Problém sme identifikovali v hárku Markov_PEG_trace a Markov_SOC_trace, kedy sa úprava kvality života o pokles vzhľadom na vek aplikovala na súčet QALY za jednotlivé stavy, a potom sa aplikovala diskontácia na vekovo neupravené jednotlivé stavy a vekovo upravený súčet. Výpočet QALY sme opravili ako technickú zmenu NIHO a súčet QALY za jednotlivé stavy zodpovedá uvedenej sumárnej hodnote.
- Pri dávkovaní a nákladoch na SOC (hárok SOC basket costs) nekorešponduje názov liečiva, sila a počet dávok s hodnotami uvedenými v ďalších stĺpcoch.
- Existencia prechodových pravdepodobností „PEG first phase“ a „PEG second phase“, a následné používanie hodnôt z PEG second phase bez bližšieho objasnenia (vysvetlené v odpovedi na žiadosť o súčinnosť).

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky analýzy nákladovej efektívnosti sú zhrnuté nižšie (Tabuľka 6). Výsledná tabuľka predložená DR mala viacero nedostatkov (viac v 5.1.7), preto predkladáme opravenú verziu. Sumárne výsledky sú však zhodné s tými, ktoré predložil DR.

V základnom scenári DR pri požadovanej úhrade liek nie je nákladovo efektívny. Nákladová efektívnosť by bola dosiahnutá nastavením maximálnej nákladovo efektívnej úhrady ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ %.

Tabuľka 6: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

	Aspaveli	SOC
Dĺžka života (roky – nediskontované)	45,26	38,42
Spolu		
Prínosy (QALY)		
CKD 1	■■■	■■■
CKD 2	■■■	■■■
CKD 3	■■■	■■■
CKD 4	■■■	■■■
CKD 5	■■■	■■■
Transplantácia	■■■	■■■
Hemodialýza	■■■	■■■

	Aspaveli	SOC
Peritoneálna dialýza	■	■
Infarkt myokardu	■	■
Mŕtvica	■	■
Zlyhanie srdca	■	■
Záchrana obličky	■	■
Spolu	■	■
Náklady (€)		
Pegcetakoplan	■	■
SOC	■	■
CKD 1	■	■
CKD 2	■	■
CKD 3	■	■
CKD 4	■	■
CKD 5	■	■
Transplantácia	■	■
Hemodialýza	■	■
Peritoneálna dialýza	■	■
CV a renálne udalosti	■	■
Zachránená oblička	■	■
Spolu (celkové náklady v €)	■	■
PEGCE vs. SOC		
Inkrementálne prínosy		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		■
Prahová hodnota		240 144 €/QALY

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 predloženého DR voči SOC. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Vypnutie QALY za ušetrnú obličku (-102,0-tisíc €/QALY).
- Vypnutie nákladov za ušetrnú obličku (-7,3-tisíc €/QALY).
- Zmena pravdepodobnosti transplantácie obličky na cyklus (+47,1-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu pacientov na dialýze, ktorí nie sú vhodní kandidáti na transplantáciu (+408,2-tisíc €/QALY).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEGCE voči SOC ICUR vo výške **1 001 244 €/QALY**, pričom prahová hodnota je 240 144 €/QALY. PEGCE dosahuje klinický prínos voči SOC **███** QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške **███** €.

Aby Aspaveli bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške **███ €, čo predstavuje zľavu **███** % oproti požadovanej úhrade vo výške 24 967,43 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.**

Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	Aspaveli	SOC
Dĺžka života (roky – nediskontované)	43,12	32,75
Spolu		
Prínosy (QALY)		
CKD 1	██	██
CKD 2	██	██
CKD 3	██	██
CKD 4	██	██
CKD 5	██	██
Transplantácia	██	██
Hemodialýza	██	██
Peritoneálna dialýza	██	██
Infarkt myokardu	██	██
Mŕtvica	██	██
Zlyhanie srdca	██	██
Záchrana obličky	██	██
Spolu	██	██
Náklady (€)		
Pegcetakoplan	██	██
SOC	██	██
CKD 1	██	██
CKD 2	██	██
CKD 3	██	██
CKD 4	██	██
CKD 5	██	██
Transplantácia	██	██
Hemodialýza	██	██
Peritoneálna dialýza	██	██
CV a renálne udalosti	██	██
Zachránená oblička	██	██
Spolu (celkové náklady v €)	██	██

	Aspaveli	SOC
PEGCE vs. SOC		
Inkrementálne prínosy		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		1 001 244 €/QALY
Prahová hodnota		240 144 €/QALY

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 8: 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 vysokú. To znamená, že vnímame vysoké 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:

- Použitie utilít pre jednotlivé zdravotné stavy vychádzajúce z literatúry a výrazne starších pacientov s CKD v súvislosti s inými ochoreniami.
- Absencia modelovania vyprchania prínosu pri klinickom dôkaze z krátkodobej štúdie VALIANT a celoživotnej liečbe.
- Prechod na dialýzu automaticky po prvom cykle v stave CKD 5.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- Modelovanie dlhodobého klinického prínosu na základe krátkej štúdie VALIANT.
- Používanie externých zdrojov na modelovanie pravdepodobnosti relapsu ochorenia a prežitia transplantácie obličky.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- Miera zotrvania na liečbe vychádzajúca z krátkej štúdie je extrapolovaná na celoživotnú liečbu.

pacientov pre NIHO predstavovali odhady oslovených odborníkov v danej oblasti, kompletne vstupy odborníkov sú uvedené v časti 9. Výpočet populácie liečených pacientov v NIHO scenári je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Neakceptujeme podiel pacientov zotrúvajúcych na liečbe. Tento podiel sme zmenili v súlade s podielom pacientov zotrúvajúcych na liečbe vo FEM predloženom DR. Konkrétne sme vychádzali zo stĺpcov ToT v hárkoch Markov_trace_PEG (stĺpce JF a JG) a Markov_trace_SOC (stĺpec JG). Hodnoty použité v BIM sa od spomínaných hodnôt mierne líšili a DR neuviedol zdroj hodnôt ani dôvod odklonu od hodnôt z FEM.

Tabuľka 9: Počet pacientov liečených Aspaveli - odhad NIHO

	Počet pacientov liečených Aspaveli – odhad NIHO					
	zdroj	počet				
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
a	SÚKL - Strukturované podání Aspaveli verejné	50	89	114	128	135
b=a/2	SÚKL - Strukturované podání Aspaveli verejné - prepočítané na veľkosť SK populácie*	25	44,5	57	64	67,5
c	Odhad odborníčky A	10	10	20	20	20
d	Odhad odborníčky B	20	20	30	30	30
e = (b+c+d)/3	Odhad celkového počtu pacientov liečených Aspaveli**	18	25	36	38	39
f	Počet pacientov začínajúcich liečbu**	18	7	11	3	2

* Prepočítané na polovicu vzhľadom na pomer veľkosti populácie na konci 2025: Česko 10 915 839 obyvateľov a Slovensko 5 409 407 obyvateľov

** Odvodené ako rozdiel medzi odhadom liečených pacientov za dva po sebe idúce roky upravený o mieru zotrúvania na liečbe komparátora

Zdroj: odhad odborníčov A a B, [58, 59, 60]

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Aspaveli v kombinácii s SOC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ████████ € (z toho náklady na liek Aspaveli vo výške ████████ €) a čistý dopad liečby liekom Aspaveli v kombinácii s SOC vo výške ████████ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z absencie dát o slovenských pacientoch s ochoreniami C3G a IC-MPGN a teda o incidencii a prevalencii a miery diagnostikovania predmetných ochorení v slovenskej populácii. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	2028	2029	2030	2031
	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac		
Počet začínajúcich pacientov	18	7	11	3	2
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	18	24	34	36
Počet pacientov spolu*	18	25	35	37	38
Náklady na liek Aspaveli pri požadovanej úhrade (24 967 €)	3 635 081 €	6 943 360 €	9 725 373 €	11 336 913 €	11 777 935 €
Náklady na liek Aspaveli pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na SOC v kombinácii s intervenciou	7 335 €	14 393 €	20 431 €	24 173 €	25 453 €
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	3 642 416 €	6 957 753 €	9 745 804 €	11 361 086 €	11 803 389 €
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu SOC	7 298 €	13 917 €	18 983 €	21 354 €	21 045 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	3 635 118 €	6 943 836 €	9 726 821 €	11 339 732 €	11 782 343 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Predpokladaný dátum vstupu 01.01.2027

**Modelovaný počet liečených pacientov sa mierne líši od celkového odhadovaného počtu pacientov v tabuľke 9 kvôli potrebe aplikovať viaceré predpoklady pri odvodení počtu začínajúcich pacientov, viac v tabuľke vyššie (Tabuľka 9).

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 vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukázali prínos PEGCE + SOC oproti SOC, aj keď dôkazy sú zaťažené neistotou spojenou s krátkym trvaním randomizovanej fázy štúdie VALIANT a počtom pacientom vzhľadom na zriedkavosť predmetných ochorení. U pacientov liečených PEGCE bol pozorovaný pokles proteinúrie a stabilizácia eGFR [1, 12]. Práve tieto dva parametre sa považujú za kľúčové pre predikciu progresu predmetných ochorení podľa dostupných štúdií a komunikácie s odborníkmi [7, 8].

Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie PEGCE [1, 12]. Oslovené odborníčky očakávajú, že PEGCE má významný klinický prínos a vyzdvihujú, že na rozdiel od súčasnej liečby ide o mechanisticky cieleňú liečbu na úrovni C3.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníčka A neidentifikovala výzvy spojené s implementáciou hodnoteného liečiva.

Podľa odborníčky B je implementácia liečiva eticky podporná, pretože prináša prvú cieleňú liečbu pre ochorenie s vysokým rizikom progresie a doteraz obmedzenými terapeutickými možnosťami. Ako výzvu uvádza spravodlivú indikáciu pri vysokej cene a malej populácii, potrebu očkovania a edukácie o riziku infekcií a zabezpečenie rovnakého prístupu naprieč Slovenskom. Stiahnutie alebo nedostupnosť liečby by mohli byť vnímané ako problém u pacientov s aktívnou, progresívnou a potenciálne odvrátiteľnou stratou funkcie obličiek.

Odborníčka C uviedla, že implementácia alebo absencia takejto terapie núti lekárov balansovať medzi vedeckými medicínskymi indikáciami a humanitárnym rozmerom starostlivosti o pacienta s mimoriadne vážnym ochorením. Pri strate liečby by lekár bol nútený vrátiť sa k menej účinnej štandardnej starostlivosti, ktorá často vedie k progresii do terminálneho zlyhania obličiek.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Odborníčka B uviedla, že Aspaveli sa podáva ako subkutánna infúzia dvakrát týždenne a liečba má byť iniciovaná a pravidelne kontrolovaná nefrológom so skúsenosťou s manažmentom ochorení obličiek/komplementom mediovaných ochorení. Po zaškolení a pri splnení bezpečnostných podmienok môže pacient (alebo rodič/zákonný zástupca maloletému pacientovi) liek aplikovať doma, prvé podania a edukácia by mali prebiehať v špecializovanom centre. Komparátory sa podávajú podľa charakteru liečby ambulantne (RAAS blokáda, antihypertenzíva, niektoré imunosupresíva) alebo v nemocničnom/dennom stacionári pri komplikáciách a pri intravenózne liečbe.

Odborníčka C uviedla podávanie liečby v centre pre zriedkavé ochorenia v pediatickej nefrológii a v transplantačnom centre, prípadne v nemocnici IV. úrovne (resp. s programom IV. úrovne) v odbore pediatrická nefrológia.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu IO sa hraená liečba môže predpisovať nefrológom, vrátane pediatrického nefrológa. Hraená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [1].

Odborníčka A uvádza, že predpisovať hodnotené liečivo by mal nefrológ centra (koncového pracoviska) v Bratislave, Martine, Banskej Bystrici a Košiciach.

Podľa odborníčky B by malo byť predpisovanie liečiva viazané na centrá pre detskú nefrológiu a nefrológiu s preukázateľnou skúsenosťou s glomerulárnymi a komplementom mediovanými ochoreniami. Ako kritériá uvádza biopsiou potvrdená C3G alebo primárna IC-MPGN, vek a indikáciu podľa SPC, pretrvávajúcu klinicky významnú

proteinúriu alebo aktívnu/progresívnu chorobu napriek optimalizovanej podpornej liečbe. Ďalšími kritériami sú vylúčenie sekundárnych príčin IC-MPGN, posúdenie chronicity a potenciálnej reverzibility, zabezpečené očkovanie proti meningokokom, pneumokokom a *Haemophilus influenzae* typu b podľa SPC a lokálnych odporúčaní, a informovaný súhlas a plán monitorovania účinnosti/bezpečnosti. Pokračovanie liečby by malo byť podmienené dokumentovanou odpoveďou, najmä poklesom proteinúrie a stabilizáciou eGFR.

Podľa odborníčky C by mal hodnotené liečivo predpisovať lekár špecialista v odbore pediatriká nefrológia, ktorý má skúsenosť s liečbou vzácnych ochorení, prípadne lekár špecialista v odbore pediatriká nefrológia transplantáčného centra. Ako kritériá uvádza stanovenú diagnózu C3 glomerulopatie, vek pacienta minimálne 12 rokov, klinicky významnú proteinúriu napriek štandardnej liečbe a kompletné očkovanie pacienta proti meningokokom, pneumokokom a *Haemophilus influenzae*.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nemáme informácie o tom, že by slovenskí pacienti s C3G/IC-MPGN mali skúsenosť s predmetnou liečbou. Tieto ochorenia majú vplyv na všetky aspekty života pacientov, a to emočný dopad (úzkosť, depresia, frustrácia), ako aj fyzický dopad (bolesť, nepohodlie, pohyblivosť, únava) [61]. PEGCE by stabilizáciou funkcie obličiek a znížením proteinúrie mohol mať pozitívny vplyv na kvalitu života pacientov, a to na ich fyzické zdravie aj psychický stav.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Odborníčka A uviedla, že v súčasnosti všetci pacienti s predmetnou diagnózou nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

Podľa odborníčky B majú nedostatočný prístup najmä pacienti so zriedkavým, biopsiou potvrdeným ochorením, ktorí sa nedostanú včas do špecializovaného nefrologického alebo detského nefrologického centra, pacienti s progresívnou chorobou napriek štandardnej liečbe, ďalej adolescenti prechádzajúci z pediatickej starostlivosti do dospelých a pacienti po transplantácii s rekurenciou. Limitujúca je dostupnosť špecializovaného vyšetrenia komplementu a genetického vyšetrenia, elektrónovej mikroskopie a skúseností s cieľovou komplementovou liečbou.

Odborníčka C sa vyjadrila, že skupinami pacientov, ktorí v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám sú pacienti s veľmi pokročilým poškodením obličiek a deti mladšie ako 12 rokov.

Diagnostika C3G/IC-MPGN je pomerne komplexný a náročný proces a jej dostupnosť môže byť nižšia v menších mestách, čo môže ovplyvňovať dostupnosť tejto liečby.

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

Pacienti s C3G/IC-MPGN pociťujú svoj zdravotný stav ako výrazný problém v každodennom živote s vplyvom na ich schopnosť pracovať aj na bežné aktivity [62]. PEGCE by ako liečba cieľená priamo na mechanizmus ochorenia mala potenciál stabilizovať funkciu obličiek a znížiť proteinúriu, a tým ovplyvniť každodenný život pacientov.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Podávanie liečby nie je trvale viazané na zdravotnícke zariadenie ani personál a po zaškolení by si pacienti mohli podávať liečbu sami v domácom prostredí. Pacienti, resp. zákonní zástupcovia maloletých pacientov, by mali byť riadne zaškolení, aby (si) PEGCE dokázali podávať. Pacienti užívajúci PEGCE sú náchylnejší na infekcie spôsobené zapuzdrenými baktériami. Preto je dôležité komunikovať dôležitosť očkovania proti týmto baktériám (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae*) a rozpoznanie príznakov závažnej infekcie spojených s nutnosťou vyhľadania lekárskej pomoci [63].

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

PEGCE je indikovaný dospelým pacientom a dospievajúcim od 12 rokov. U pediatrických pacientov neschopných dať informovaný súhlas s liečbou je dôležité získať tento súhlas od ich zákonných zástupcov.

Odporúča sa, aby ženy vo fertilnom veku užívajúce PEGCE používali účinné antikoncepcné metódy na zabránenie otehotneniu. K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití PEGCE u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Nie je známe, či sa PEGCE vylučuje do ľudského mlieka a preto sa počas liečby PEGCE odporúča prerušiť dojčenie [3].

7.4. Právne aspekty

DR žiada pre liek Aspaveli uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z. Podmienky považujeme za splnené.

- Písmeno a) Liek Aspaveli je liekom na ojedinelé ochorenie – Európska komisia mu pridela status orphan [18].
- Písmeno c) bod 1 – Momentálne nie je dostupná iná medicínska intervencia v indikácii liečby C3G a IC-MPGN. Podľa oslovených odborníkov je dostupná len nešpecifická liečba zameriavajúca sa na zmiernenie príznakov ochorenia.
- Písmeno c) bod 2 – Hlavná štúdia dokazujúca účinnosť PEGCE je štúdia VALIANT a jej predĺženie VALE. Primárnym ukazovateľom z klinickej štúdie bola cieľom bola zmena proteinúrie vyjadrená ako log-transformovaný pomer proteínu ku kreatinínu v moči (z angl. urine protein-to-creatinine ratio, UPCR) v 26. týždni. Liečba PEGCE viedla počas 26 týždňov k významne väčšiemu zníženiu proteinúrie v porovnaní s východiskovou hodnotou oproti placebo o 68,1 % (95 % interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval, CI): 57,3 až 76,2; $p < 0,001$), čo spĺňa zákonnú podmienku aspoň 30 % zlepšenia oproti inej medicínskej intervencii. Zníženie proteinúrie bolo konzistentné vo všetkých podskupinách pacientov [12].

Zároveň však tento parameter musí mať vplyv na kvalitu života. Vplyv proteinúrie na kvalitu života bol predmetom rôznych analýz, ktoré DR predložil a ktoré majú poukazovať na prediktívny potenciál proteinúrie a eGFR na progresiu ochorenia obličiek.

- Štúdia na 135 pacientoch s C3G a 152 pacientoch s IC-MPGN z britského registra zriedkavých obličkových ochorení ukázala, že redukcia priemernej UCPR o 50 mg/mmol v čase do 12 mesiacov od diagnostiky (C3 GP alebo IC-MPGN) bola výrazne asociovaná so zníženým rizikom zlyhania obličiek (HR 0,66 (95 % CI: 0,53 – 0,83) v čase 0 – 12 mesiacov a 0,71 (95 % CI: 0,59 – 0,85) v čase 6 – 12 mesiacov). 50 % pokles UPCR v čase do 12 mesiacov od diagnostiky bol spojený s poklesom rizika zlyhania obličiek s HR 0,33 (95 % CI: 0,17 – 0,63) [7].
- Vplyv zmeny v proteinúrii na prognózu zlyhania obličiek skúmala retrospektívna štúdia na 149 pacientoch v Španielsku s C3G alebo IC-MPGN. Počas sledovania (medián 65 mesiacov) došlo k zlyhaniu obličiek u 30 % pacientov. Autori pozorovali asociáciu medzi longitudinálnym nárastom proteinúrie a rizikom zlyhania obličiek. Zníženie proteinúrie o viac ako 50 % bolo asociované s nižším rizikom zlyhania obličiek (HR 0,61 (95 % CI: 0,46 – 0,75)) [8].
- Prítomnosť a závažnosť proteinúrie boli spojené s poklesom očakávanej dĺžky života v kanadskej kohortovej štúdii 800 000 dospelých pacientov mimo koncového štádia ochorenia obličiek [64].

Na základe uvedených podkladov považujeme podmienku v bode 2 za splnenú.

Splnenie podmienok podľa písmen b), d) a e) je na posúdení MZ SR.

DR deklaruje záujem uzatvoriť s MZ SR MEA podľa požiadaviek zákona č. 363/2011 Z. z. [1].

8. Zdroje

-
- [1] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Aspaveli a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 38495 – typ ZM – Aspaveli (pegcetakoplan). Dostupné v 05/2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38495>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] EMA, Aspaveli, prehľad lieku. Dostupné v 05/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/overview/aspaveli-epar-medicine-overview_sk.pdf
- [3] EMA, Aspaveli, súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné v 05/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_sk.pdf
- [4] Bomback AS, Charu V, Fakhouri F. Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2024;10(1):17-28. Published 2024 Sep 21. doi:10.1016/j.ekir.2024.09.017
- [5] Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143. doi:10.1038/s41581-018-0107-2
- [6] Rich C., Epidemiology of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) and C3 Glomerulopathy (C3G). Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Swedish Orphan Biovitrum AB, September 2025. Data on file.
- [7] Masoud S, Downward L, Wong K, Webb N, Proudfoot C, Wong E, et al. #1011 Clinical characteristics and outcomes of C3 glomerulopathy and immune complex MPGN from the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR). *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(suppl 1):gfae069.403. doi:10.1093/ndt/gfae069.403
- [8] Caravaca-Fontán F, Toledo-Rojas R, Huerta A, et al. Comparative Analysis of Proteinuria and Longitudinal Outcomes in Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2025;10(4):1223-1236. Published 2025 Jan 18. doi:10.1016/j.ekir.2025.01.024
- [9] Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Pickering MC, et al. Clinical Presentation, Treatment Patterns, Burden of Disease, and the Association of Proteinuria with Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Systematic Review. *Nephron.* 2026;150(1):25-40. doi:10.1159/000548245
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
- [11] Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, et al. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2025;406(10512):1587-1598. doi:10.1016/S0140-6736(25)01148-1
- [12] Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med.* 2025;393(22):2210-2220. doi:10.1056/NEJMoa2501510
- [13] Kavanagh D, Ariceta G, Vivarelli M, et al. Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2025;11(1):17-31. Published 2025 Nov 5. doi:10.1016/j.ekir.2025.10.020
- [14] Stravovanie – Spoločnosť dialyzovaných a transplantovaných. Sdat.sk. Dostupné v 05/2026 z: <https://sdat.sk/stravovanie/>
- [15] Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-1863.
- [16] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
- [17] EMA, Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS). Dostupné v 05/2026 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/renin-angiotensin-system-ras-acting-agents>
- [18] EMA, Aspaveli. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli#overview>

- [19] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné v 05/2026 z <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202605>
- [20] Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné v 05/2026 z <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivosť/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [21] Zoznam liekov, ktoré hradí Dôvera nad rámec kategorizácie. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>.
- [22] Zoznam liekov, ktoré hradí Union nad rámec kategorizácie. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.union.sk/uhrada-registrovaných-nekategorizovaných-liekov/>.
- [23] NICE, Aspaveli, committee papers. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11633/documents/committee-papers>
- [24] EMA, Tavneos. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tavneos>
- [25] EMA, Voydeya. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya>
- [26] EMA, Soliris. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>
- [27] Controlled Trial Evaluating Avacopan in C3 Glomerulopathy (ACCOLADE). Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301467?cond=C3%20Glomerulopathy&viewType=Table&rank=4>
- [28] A Proof-of-Concept Study of Danicopan for 6 Months of Treatment in Participants With C3 Glomerulopathy (C3G). Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03369236?cond=C3%20Glomerulopathy&viewType=Table&rank=6>.
- [29] Eculizumab Therapy for Chronic Complement-Mediated Injury in Kidney Transplantation. Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01327573?intr=eculizumab&viewType=Table&page=2&rank=15>
- [30] EMA, Fabhalta. Dostupné v 05/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta>
- [31] Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN (NOBLE). Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572854?cond=C3%20Glomerulopathy&intr=Pegcetacoplan&viewType=Table&rank=3&tab=study#study-plan>
- [32] Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, et al. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2024;10(1):87-98. Published 2024 Oct 10. doi:10.1016/j.ekir.2024.09.030
- [33] Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALIANT). Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067127?cond=C3%20Glomerulopathy&term=valiant&intr=Pegcetacoplan&viewType=Table&rank=1&tab=study#participation-criteria>
- [34] An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (VALE). Dostupné v 05/2026 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809531?cond=C3%20Glomerulopathy&intr=Pegcetacoplan&viewType=Table&rank=1&tab=researcher>
- [35] Protokol štúdie VALIANT, dostupné v 05/2026 z: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/27/NCT05067127/Prot_000.pdf
- [36] Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JGG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):310. Published 2020 Sep 21. doi:10.1186/s12955-020-01559-x
- [37] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [38] Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1168-1176. doi:10.1111/ajt.14702

- [39] Imoisili OE, Chung A, Tong X, Hayes DK, Loustalot F. Prevalence of Stroke - Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2011-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(20):449-455. Published 2024 May 23. doi:10.15585/mmwr.mm7320a1
- [40] Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1682-1690. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147
- [41] Life Tables for the United States Social Security Area 1900–2100. Dostupné v 07/2026 z: https://www.ssa.gov/oact/NOTES/as120/LifeTables_Body.html
- [42] Scarborough P, Kaur A, Cobiac LJ. Forecast of myocardial infarction incidence, events and prevalence in England to 2035 using a microsimulation model with endogenous disease outcomes. *PLoS One.* 2022;17(6):e0270189. Published 2022 Jun 30. doi:10.1371/journal.pone.0270189
- [43] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-525. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6
- [44] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Databáza jednotkových nákladov. Dostupné v 07/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [45] Dodatok č. 13 k zmluve č. 61EDIA000124 medzi Všeobecnou zdravotnou poisťovňou, a.s. a FMC – dialyzačné služby, s.r.o. Dodané DR v rámci verejného podania.
- [46] Dudek, J., Porvažníková, K., Tövišová, A. Transplantácia obličky: najvýhodnejšia liečba pre pacienta aj poisťovňu (2020). Dodané DR v rámci verejného podania.
- [47] NICE hodnotenie Aspavali, Public committee slides. Dostupné v 06/2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11633/documents/1>
- [48] CDA-AMC hodnotenie Empavali, finálna verzia. Dostupné v 06/2026 z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0898-Empavali_Final_REC.pdf
- [49] CDA-AMC hodnotenie Empavali, Koncept – príloha. Dostupné v 06/2026 z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0898_Empavali_Draft_Supplemental_Material.pdf
- [50] Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach o farmako-ekonomickom rozbere lieku v znení neskorších predpisov. Dostupné v 06/2026 z: <https://www.slov-lex.sk/ezbierky/pravne-predpisy/SK/ZZ/2011/422/>
- [51] The National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR). Dostupné v 07/2026 z: <https://www.ukkidney.org/national-registry-rare-kidney-diseases-radar>
- [52] NCZI, Nefrologická starostlivosť a liečba nahrádzajúca funkciu obličiek v Slovenskej republike 2024. Dostupné v 06/2026 z: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Nefrologia/Nefrologia_v_SR_2024.pdf
- [53] Národná transplantčná organizácia, Výročná správa o činnosti NTO za rok 2025. Dostupné v 06/2026 z: https://www.nto.sk/wp-content/uploads/2026/03/Zaverecna-sprava-NTO-2025_v_fin.pdf
- [54] Pruett TL, Vece GR, Carrico RJ, Klassen DK. US deceased kidney transplantation: Estimated GFR, donor age and KDPI association with graft survival. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100980. Published 2021 Jun 23. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100980
- [55] NICE guideline NG 107, Renal replacement therapy and conservative management. Dostupné v 07/2026 z: [https://www.nice.org.uk/guidance/ng107/chapter/recommendations#:~:text=2.%20Consider%20starting%20dialysis%20when%20indicated%20by,or%20carers\)%20and%20their%20healthcare%20team.%201.1.](https://www.nice.org.uk/guidance/ng107/chapter/recommendations#:~:text=2.%20Consider%20starting%20dialysis%20when%20indicated%20by,or%20carers)%20and%20their%20healthcare%20team.%201.1.)
- [56] Blahova J., Varga V., Bacik A., Kralovicova K., Palencar M., Grajcarova L., Kozak D.: Liečivo empagliflozín (Jardiance) na liečbu dospelých pacientov s chronickou chorobou obličiek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 55; 2024; Bratislava: NIHO.
- [57] Ndife BC, Aldworth C, Nguyen J, et al. Real-World Analysis of Patients With C3 Glomerulopathy in the United States. *Kidney Int Rep.* 2026;11(3):103773. Published 2026 Jan 14. doi:10.1016/j.ekir.2026.103773
- [58] DR, Strukturované podání Aspavali veřejné. Dostupné v 07/2026 z: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&idspis=1129779787

[59] Český statistický úřad, Počet, struktura a projektce obyvatel. Dostupné v 07/2026 z: <https://csu.gov.cz/pocet-struktura-a-projekce-obyvatel?pocet=10&start=0&podskupiny=132&razeni=-datumVydani>

[60] Štatistický úrad Slovenskej republiky, Demografický vývoj v roku 2025. Dostupné v 07/2026 z: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf_sprava_detail/973bd7ac-eb08-42ef-b5d9-b227e47c01f1/!ut/p/z1/tZLPb4lwHMX_lh04ln6hYMtuaDLQqYkzTuWyAJYfQyhCB3N_arZZcl07rBe2qavn7zXVxzgDQ6qsMvTUOaiCvdqvw0GLws6ZsOh4QIMpwTGk8fl3B89mN7Kxs84wEFcyVpmeCuiNsxQW6C8SIBYSA3UQjSlonUVR23dhN1Rg67lslCzQ0m0o2GMeAQMWSPUGTvhBSZJuUWjcFijBO-jvMd3t6kXv_mN1DHcGG4gJdtoRjBWTbyXN-iUwA29WwYu_7qyVkJQAI75ElzhbJUPetGHQfG6y3mPV9XpdfZ4-ceYPuDJ2cKVpKo6s5mNZqkihzi7dSLw5ia8upq_Hg6Bq6oVleTvEm_-o1uVIY9KvY9LHXTKKBBKmwVazsAm5OTCrSLCVICGJ7zhjf7WqC-ZSVm39xpo0Pe9ngqR7rkei1KDn65kolXuvytxXZaMHNHE_xjOkbdkmh3JPr27-wQ9f0_H/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/

[61] 1.Lafayette R, Sidhu R, Proudfoot C, et al. #2632 Quality of life and fatigue burden in individuals living with Complement 3 Glomerulopathy – a real-world study. Nephrology, dialysis, transplantation/Nephrology dialysis transplantation. 2024;39(Supplement_1). doi:<https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1313>

[62] Caravaca-Fontan F, Norouzi S, Huang M, et al. Real-World Patient Characteristics, Burden, and Quality of Life in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex Membranoproliferative GN. Kidney360. 2026;7(3):547-559. doi:10.34067/KID.0000001059

[63] ŠÚKL, Informácie o lieku Aspaveli (pegcetakoplan), Príručka pre pacientov a opatrovateľov. Dostupné v 05/2026 z: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Aspaveli_Prirucka_pre_pacientov_a_opatrovatelov.pdf

[64] Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Proteinuria and life expectancy. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):646-648. doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.030

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo pegcetakoplan (Aspaveli) na liečbu C3 glomerulopatie alebo primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy.

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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> 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. - Neuvádzajte 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	Ivana Dedinská
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Martin Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského
Pracovná pozícia	Primárka Transplantačno-nefrologického oddelenia UNM profesor
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 identifikovaný NIHO	Bez konfliktu záujmov
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. Pokles UPCR/24 hod, vývoj renálnej funkcie, hodnoty C3, močový nález, potreba eliminačnej liečby/transplantácie obličky, histologická aktivita ochorenia 2. Zníženie proteinúrie o viac ako 50%, spomalenie až zastavenie poklesu eGFR, normalizácia resp. vzostup parametrov komplementu, negatívny močový nález 3. Áno. inhibítor C3 komplementu cieľi na kľúčový patomechanizmus pri C3G a IC-MPGN.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	1. Ide o zriedkavé ochorenie, predpoklad 10-20 pacientov

2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	2. Menej vhodní pacienti – významne redukovaná funkcia obličiek a teda pokročilý histologický nález a naopak pacienti s veľmi miernym priebehom, stabilizovaní na štandardnej podpornej liečbe
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. 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)?	1. Diagnostika prebieha v koncových nemocniciach na nefrologických a/alebo interných pracoviskách 2. žiadne 3. aktuálne nie 4. neexistuje
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, všetci s uvedenou diagnózou
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.	NIE
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Nefrológ centra (koncového pracoviska) (MT, BA, BB, KE)
Doplňujúce otázky Pod akými kódmi MKCH-10 sú tieto ochorenia (C3G a IC-MPGN) v slovenskej praxi štandardne vykazované?	N04, N04.5, N05.5, N00-N03, N18
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	

- C3G a IC-MPGN sú zriedkavé, závažné ochorenia s rizikom progresie do terminálneho zlyhania obličiek
- Súčasná liečba je prevažne nespecifická
- Profit = pacienti s aktívnym ochorením a zachovanou renálnou funkciou
- Centralizácia pre preskripciu do centier
- Významná potreba cielenej liečby, ktorú pegcetakoplan predstavuje

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Odbornícku sme dodatočne kontaktovali kvôli objasneniu doplňujúcich otázok, ktoré vzišli z procesu hodnotenia lieku Aspaveli. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Dodatočná komunikácia emailom

Požadované doplnenia	Odpoveď odborníčky
Dátum poslania: 16.06.2026	Dátum odpovede: 16.06.2026
V prípade úhrady lieku Aspaveli zo zdravotného poistenia na indikáciu C3G a IC-MPGN, očakávali by ste zvyšujúcu mieru diagnostiky týchto ochorení na Slovensku? Ak áno, vedeli by ste odhadnúť jej vývoj v najbližších rokoch?	Oslovená odborníčka si nemyslí, že by sa významne zvýšil počet diagnostikovaných prípadov – mierne možno áno. Vyjadrila sa, že ide o veľmi vzácnu chorobu, na ktorú odborníci myslia už teraz.

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo pegcetakoplan (Aspaveli) na liečbu C3 glomerulopatie alebo primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy.

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 *Vyhlasenie 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	prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.
Názov organizácie	Detská klinika LF UK a NÚDCH
Pracovná pozícia	Profesor pediatrie, pediater a detský nefrológ – vedúci lekár detskej nefrológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné:
Konflikt záujmov identifikovaný NIHO	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	1. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe C3G/primárnej IC-MPGN sú najmä: proteinúria (UPCR alebo 24-hodinová proteinúria), eGFR a jej

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?	dynamika v čase, sérový kreatinín, albumín, krvný tlak, hematúria, komplement (najmä C3, C4, CH50/AH50 a špecializované vyšetrenia alternatívnej cesty), potreba a dávka glukokortikoidov/imunosupresie, relaps/progresia do CKD/ESKD, potreba dialýzy alebo transplantácie, histologická aktivita a chronicita pri indikovaných kontrolných biopsiách a bezpečnosť liečby vrátane závažných infekcií. 2. Za klinicky významnú odpoveď považujem zníženie proteinúrie aspoň o 50 %, ideálne pokles do subnephrotického rozmedzia alebo UPCR <1 g/g, stabilizáciu alebo zlepšenie eGFR bez potreby eskalácie nešpecifickej imunosupresie, zlepšenie hypoalbuminémie/edémov a absenciu progresie do ESKD. U pediatrických pacientoch je dôležité aj zníženie kumulatívnej dávky kortikoidov a zachovanie rastu a kvality života. 3. Áno. V porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou na Slovensku (podporná nefroprotektívna liečba, RAAS blokáda/SGLT2 inhibícia podľa veku a indikácie, kortikosteroidy a nešpecifická imunosupresia vo vybraných prípadoch) ide o mechanisticky cieleňú liečbu na úrovni C3. EMA uvádza, že v štúdiu u 124 dospelých a adolescentov od 12 rokov s C3G alebo primárnou IC-MPGN pegcetakoplan po 26 týždňoch viedol k 68 % redukcii proteinúrie v porovnaní s placebom a efekt pretrvával po 1 roku [1].
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. Ide o zriedkavé ochorenia. V slovenskej populácii po zlepšení diagnostiky možno v horizonte 5 rokov očakávať 20-30 pacientov vhodných na liečbu; v pediatrickej populácii jednotlivé prípady ročne/niekoľko sledovaných pacientov v špecializovaných centrách. Presnejší odhad by si vyžadoval národný register biopsiou verifikovaných C3G/IC-MPGN. 2. Najvhodnejšími kandidátmi sú pacienti s aktívnou chorobou napriek optimalizovanej podpornej liečbe, najmä s pretrvávajúcou významnou proteinúriou a zachovanou alebo len mierne/stredne zníženou eGFR, kde je ešte reálna prevencia ireverzibilného poškodenia. Menej vhodní budú pacienti s pokročilou ireverzibilnou chronickou sklerotizáciou/fibrózou a veľmi nízkou eGFR, aktívnou závažnou infekciou alebo bez možnosti zabezpečiť potrebné očkovanie a monitorovanie. Osobitne dôležitou podskupinou sú adolescenti a pacienti po transplantácii obličky s rekurenciou C3G/IC-MPGN, ak spĺňajú indikačné kritériá a benefit prevyšuje riziko.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	V hodnotenej indikácii by sa liečivo malo používať v súlade so schváleným SPC. Podľa EMA je Aspaveli indikovaný aj u dospelých a adolescentov vo veku 12-17 rokov s C3G alebo primárnou IC-MPGN, v kombinácii s inhibítorom RAAS alebo ako monoterapia u pacientov, ktorí RAAS inhibítor nemôžu užívať [1]. Nad rámec SPC by prichádzali do úvahy najmä mladšie deti <12 rokov, pacienti s inými komplementom mediovanými glomerulopatiemi, prípadne použitie mimo presne definovaných diagnostických/klinických kritérií. Takéto použitie by malo byť výnimočné, v terciárnom centre pre detskú nefrológiu po individuálnom posúdení.
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 línách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnóza sa stanovuje na základe kliniky a laboratórnych nálezov (proteinúria, hematúria, nefrotický/nefritický syndróm, hypertenzia, pokles eGFR), ale rozhodujúca je renálna biopsia s hodnotením svetelnou mikroskopiou, imunofluorescenciou a elektrónovou mikroskopiou. C3G je definovaná dominantnou depozíciou C3 pri imunofluorescencii; primárna IC-MPGN má obraz MPGN s imunitnými komplexmi po vylúčení sekundárnych príčin. Súčasťou vyšetrenia má byť skríning sekundárnych príčin (infekcie, autoimunita, monoklonálna gamapatia podľa veku) a vyšetrenie komplementu vrátane genetických/autoimunitných príčin dysregulácie alternatívnej cesty, ak je dostupné [2,3]. 2. V klinickej praxi sa používa optimalizovaná nefroprotektívna liečba: kontrola hypertenzie, RAAS blokáda pri proteinúrii, liečba edémov a dyslipidémie, nefroprotektia podľa štádia CKD, vakcinácia a prevencia infekcií. Pri aktívnej chorobe a rýchlej progresii sa používajú

	glukokortikoidy, mykofenolát mofetil alebo iná imunosupresia; pri závažných komplementom mediovanej prípadov v minulosti aj eculizumab off-label s variabilnou odpoveďou. Komparátoromv hodnotení je preto najmä optimalizovaná podporná liečba +/- nešpecifická imunosupresia. 3. Na Slovensku nie je dostupný ŠDTP pre C3G/prímárnu IC-MPGN. V praxi sa opierame o KDIGO odporúčania pre glomerulové ochorenia, medzinárodné konsenzuálne klasifikácie C3G/MPGN a o centralizované rozhodovanie v špecializovaných nefrologických pracoviskách [2,3]. 4. Následná liečba závisí od odpovede a štádia CKD: pokračovanie podpornej liečby, úprava alebo vysadenie neúčinných imunosupresív, manažment komplikácií CKD, príprava na náhradu funkcie obličiek a transplantáciu. U transplantovaných pacientoch je potrebné aktívne sledovať rekurenciu, ktorá je pri C3G významným problémom.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Aspaveli sa podáva ako subkutánna infúzia dvakrát týždenne. Liečba má byť iniciovaná a pravidelne kontrolovaná nefrológom so skúsenosťou s manažmentom ochorení obličiek/komplementom mediovanej ochorenia. Po zaškolení a pri splnení bezpečnostných podmienok si pacient alebo rodič/zákonný zástupca môže liek aplikovať doma; prvé podania a edukácia by mali prebiehať v špecializovanom centre. Komparátory sa podávajú podľa charakteru liečby ambulantne (RAAS blokáda, antihypertenzíva, niektoré imunosupresíva) alebo v nemocničnom/dennom stacionári pri komplikáciách a pri intravenózne liečbe.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. Nedostatočný prístup majú najmä pacienti so zriedkavým, biopsiou potvrdeným ochorením, ktorí sa nedostanú včas do špecializovaného nefrologického alebo detského nefrologického centra, pacienti s progresívnou chorobou napriek štandardnej liečbe, adolescenti prechádzajúci z pediatrie do dospelých starostlivosti a pacienti po transplantácii s rekurenciou. Limitujúca je dostupnosť špecializovaného vyšetrenia komplementu a genetického vyšetrenia, elektrónovej mikroskopie a skúseností s cieľovou komplementovou liečbou.
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.	Implementácia liečiva je eticky podporná, pretože prináša prvú cieľnú liečbu pre ochorenie s vysokým rizikom progresie a doteraz obmedzenými terapeutickými možnosťami. Výzvou je spravodlivá indikácia pri vysokej cene a malej populácii, potreba očkovania a edukácie o riziku infekcií a zabezpečenie rovnakého prístupu naprieč Slovenskom. Stiahnutie alebo nedostupnosť liečby by mohli byť vnímané ako problém u pacientov s aktívnou, progresívnou a potenciálne odvrátiteľnou stratou funkcie obličiek.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Predpisovanie by malo byť viazané na centrá pre detskú nefrológiu a nefrológiu s preukázateľnou skúsenosťou s glomerulárnymi a komplementom mediovanými ochoreniami. Kritériá: biopsiou potvrdená C3G alebo primárna IC-MPGN; vek a indikácia podľa SPC; pretrvávajúca klinicky významná proteinúria alebo aktívna/progresívna choroba napriek optimalizovanej podpornej liečbe; vylúčenie sekundárnych príčin IC-MPGN; posúdenie chronicity a potenciálnej reverzibility; zabezpečené očkovanie proti meningokokom, pneumokokom a Haemophilus influenzae typu b podľa SPC a lokálnych odporúčaní; informovaný súhlas a plán monitorovania účinnosti/bezpečnosti. Pokračovanie liečby by malo byť podmienené dokumentovanou odpoveďou, najmä poklesom proteinúrie a stabilizáciou eGFR.
Doplňujúce otázky	V slovenskej praxi sa tieto diagnózy často vykazujú nešpecificky v rámci glomerulárných ochorení, najmä N05.- (nešpecifikovaný nefritický syndróm) alebo N03.- (chronický nefritický syndróm) podľa

Pod akými kódmi MKCH-10 sú tieto ochorenia (C3G a IC-MPGN) v slovenskej praxi štandardne vykazované?	morfológického podtypu, pri rýchlo progredujúcom priebehu N01.-. Pri membranoproliferatívnom obraze sa používa príslušná podkategória „difúzna mezangiokapilárna glomerulonefritída“ (v systéme MKCH-10 zvyčajne .5 v rámci N00-N07 podľa klinického syndrómu). Samostatný špecifický kód pre C3G alebo primárnu IC-MPGN v bežnej MKCH-10 praxi nie je zavedený, čo komplikuje epidemiologické odhady a potrebu registra.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Potrebný je národný alebo aspoň centrálny register biopsií potvrdených C3G/primárných IC-MPGN, vrátane detských pacientov a transplantovaných pacientov. • Indikácia by mala byť viazaná na multidisciplinárne posúdenie: nefrológ/detský nefrológ, nefropatológ, imunológ/komplementové laboratórium, transplantčný tím podľa potreby. • Pred začatím liečby treba zabezpečiť očkovanie, edukáciu pacienta/rodiny, plán manažmentu febrilného stavu a jasné kritériá hodnotenia odpovede v 3-6 mesačných intervaloch. • Referencie: [1] EMA. Aspaveli EPAR/product information, aktualizované 26.1.2026. [2] Pickering MC et al. C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int. 2013;84:1079-1089. [3] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276. [4] Smith RJH et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15:129-143. [5] EMA hodnotenie hlavnej štúdie VALIANT podľa EPAR: 124 pacientov, redukcia proteinúrie približne o 68 % po 26 týždňoch, efekt udržiavaný po 1 roku.
Hlavná správa	
• C3G a primárna IC-MPGN sú zriedkavé, závažné a často progresívne glomerulopatie s vysokým rizikom CKD/ESKD; súčasná liečba na Slovensku je prevažne podporná a nešpecifická. • Pegcetakoplan je mechanisticky cielený inhibítor C3; EMA uvádza významné zníženie proteinúrie v hlavnej štúdii u dospelých a adolescentov od 12 rokov s C3G/primárnou IC-MPGN. • Za kľúčovú odpoveď považujem udržateľný pokles proteinúrie, stabilizáciu eGFR a zníženie potreby kortikosteroidov/imunosupresie pri prijateľnej bezpečnosti. • Predpisovanie má byť centralizované do špecializovaných nefrologických/detských nefrologických centier s povinným očkovaním, edukáciou a pravidelným hodnotením účinnosti a bezpečnosti. • Na Slovensku je potrebný register a presnejšie kódovanie C3G/IC-MPGN, pretože súčasné MKCH-10 kódy tieto diagnózy nezachytávajú dostatočne špecificky.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Odborníčku sme dodatočne kontaktovali kvôli objasneniu doplňujúcich otázok, ktoré vzišli z procesu hodnotenia lieku Aspaveli. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Dodatočná komunikácia emailom

Požadované doplnenia	Odpoveď odborníčky
Dátum poslania: 16.06.2026	Dátum odpovede: 17.06.2026
V prípade úhrady lieku Aspaveli zo zdravotného poistenia na indikáciu C3G a IC-MPGN, očakávali by ste zvyšujúcu mieru diagnostiky týchto ochorení na Slovensku? Ak áno, vedeli by ste odhadnúť jej vývoj v najbližších rokoch?	Oslovená odborníčka vyjadrila presvedčenie, že diagnostika by sa signifikantne zvýšila a počet pacientov bude narastať. Popisuje poddiagnostikovanosť C3G a IC-MPGN v súčasnosti v našich podmienkach, čo pripisuje nižšiemu povedomiu nefrológov (kvôli zriedkavosti ochorení) a nedostupnou liečbou. V priebehu 5 rokov by očakávala do 30 pacientov vhodných na liečbu.

Vstup klinickej odborníčky C

Liečivo pegcetakoplan (Aspaveli) na liečbu C3 glomerulopatie alebo primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy.

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 nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie 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	Miroslava Brndiarová
Názov organizácie	Klinika detí a dorastu, JLF UK, Univerzitná nemocnica Martin
Pracovná pozícia	Lekár
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 identifikovaný NIHO	Bez konfliktu záujmov

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. Redukcia proteinúrie - primárny ukazovateľ liečby, sledovanie signifikantného poklesu pomeru bielkovín a kreatinínu v moči. Stabilizácia funkcie obličiek - sledovanie eGFR. Zastavenie poklesu, stabilizácia alebo zlepšenie eGFR. 2. Klinicky významným cieľom je pokles proteinúrie o $\geq 50\%$, ev. dosiahnutie kompletnej remisie. Zastavenie poklesu, stabilizácia alebo zvýšenie eGFR. Normalizácia C3 zložky komplementu v sére. Na úrovni obličkových štruktúr - ústup alebo vymiznutie farbenia na C3 (dokázané v bioptickej vzorke obličkového parenchýmu). 3. Liečivo má významný klinický prínos.
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. V populácii pacientov od 12 – 17 rokov 1 – 2 pacienti za rok 2. Možno u pacientov s IgA nefropatiou alebo lupusovou nefritídou.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. 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)?	1. Biopsia obličkového parenchýmu – vyšetrenie elektrónovým mikroskopom. Vyšetrenie C3 zložky komplementu v sére. 2. Renoprotektívna liečba - blokáda renín-angiotenzínového systému (ACE inhibitory / ARB) na zníženie proteinúrie a krvného tlaku. Imunosupresia s použitím kortikoidov v kombinácii s mykofenolát mofetilom. 3. Na Slovensku sa manažment zriedkavých ochorení obličiek riadi najmä medzinárodnými odbornými spoločnosťami napr. KDIGO. Pre túto oblasť neexistuje národný štandard diagnostických a terapeutických postupov. 4. Imunosupresia – kortikoidy, mykofenolát mofetil, prípadne realizácia plazmaferézy. V indikovaných prípadoch transplantácia obličiek
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Podávanie v centre pre zriedkavé ochorenia v pediatrickej nefrológii. Liečba v transplantačnom centre – transplantácie obličiek u pediatrických pacientov. Prípadne nemocnica IV úrovne ev. s programom IV úrovne v odbore pediatrika nefrológia.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti s veľmi pokročilým poškodením obličiek. Deti mladšie ako 12 rokov.
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.	Implementácia alebo absencia takejto terapie núti lekárov balansovať medzi vedeckými medicínskymi indikáciami a humanitárnym rozmerom starostlivosti o pacienta s mimoriadne vážnym ochorením. Strata liečby – ak by bola liečba zo systému stiahnutá lekár je nútený vrátiť sa k menej účinnej štandardnej starostlivosti, ktorá často vedie k progresii do terminálneho zlyhania obličiek.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Lekár špecialista v odbore pediatrika nefrológia, ktorý má skúsenosť s liečbou vzácnych ochorení, prípadne lekár špecialista v odbore pediatrika nefrológia transplantačného centra. Kritéria: stanovená diagnóza C3 glomerulopatie (C3G / C3GN), vek pacienta minimálne 12 rokov, klinicky významná proteinúria, napriek štandardnej liečbe. Kompletne očkovanie pacienta proti meningokokom, pneumokokom a <i>Haemophilus influenzae</i>.
Doplňujúce otázky Pod akými kódmi MKCH-10 sú tieto ochorenia (C3G a IC-MPGN) v slovenskej praxi štandardne vykazované?	N00 – N08 – choroby glomerulov Veľmi často N04.6, N04.5, N05.5
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Pagcetacoplan je prelomová liečba u pacientov s C3G a IC-MPGN, ktorá významne zvýši kvalitu života týchto pacientov. - V klinickej štúdii (VALIANT) viedla liečba týmto liekom k 68,1 % redukcii proteinúrie v porovnaní s placebom u dospelých a dospelievajúcich pacientov.	

- Liek bol schválený Európskou liekovou agentúrou a regulačnými úradmi v USA na liečbu C3G a primárnej imunitnej komplexovej membranoproliferatívnej glomerulonefritídy (IC-MPGN) pre dospelých a dospievajúcich od 12 rokov.
- U detských aj dospelých pacientov s refraktrnou formou ochorenia prináša rýchlu odpoveď, ktorá sa prejavuje úpravou koncentrácií komplementu v krvi a zlepšením obličkových ukazovateľov.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Odborníčku sme dodatočne kontaktovali kvôli objasneniu doplňujúcich otázok, ktoré vzišli z procesu hodnotenia lieku Aspaveli. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Dodatočná komunikácia emailom

Požadované doplnenia	Odpoveď odborníčky
Dátum poslania: 16.06.2026	Dátum odpovede: –
V prípade úhrady lieku Aspaveli zo zdravotného poistenia na indikáciu C3G a IC-MPGN, očakávali by ste zvyšujúcu mieru diagnostiky týchto ochorení na Slovensku? Ak áno, vedeli by ste odhadnúť jej vývoj v najbližších rokoch?	Oslovená odborníčka sa k doplňujúcim otázkam nevyjadrila.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup odborníkov, v ktorom by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

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 pegcetacoplan 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	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 16.06.2026	Dátum odpovede: 23.06.2026	
Objasnenie pegcetacoplan (PEG) – first phase, second phase vo farmakoekonomickom modeli.	DR popisuje „PEG first phase“ ako historickú funkcionálnu modelu ponechanú pre prípad, že by v budúcnosti boli dostupné dáta umožňujúce modelovať časovo závislú zmenu účinnosti, a „PEG second phase“ ako maticu prechodových pravdepodobností použitú v základnom scenári.	Odpoveď akceptujeme.

Objasnenie zdroja percentuálneho podielu pacientov v CKD 1 až 3 v časti 6. Dopad na rozpočet.	DR uznal citovanie nesprávneho zdroja a uviedol správny zdroj. Podiel pacientov použitý DR sa však líši aj od tohto nového zdroja, pričom DR to odôvodňuje nízkou mierou diagnostikovania predmetných ochorení na Slovensku [REDACTED].	Odpoveď neakceptujeme, spôsob výpočtu pacientov vhodných na liečbu sme zmenili podľa odhadov kontaktovaných odborníkov a počtov v českom podaní Aspaveli.
Objasnenie zdroja pre aplikovanú rastúcu mieru diagnostikovania v časti 6. Dopad na rozpočet.	DR uvádza zdroj hodnôt ako expertný odhad držiteľa registrácie, ktorý ale nepochádza z publikovaného zdroja ani formálneho kvantitatívneho prieskumu medzi klinickými odborníkmi.	Odpoveď neakceptujeme, spôsob výpočtu pacientov vhodných na liečbu sme zmenili podľa odhadov kontaktovaných odborníkov a počtov v českom podaní Aspaveli.