

Liečivo donanemab (Kisunla) na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

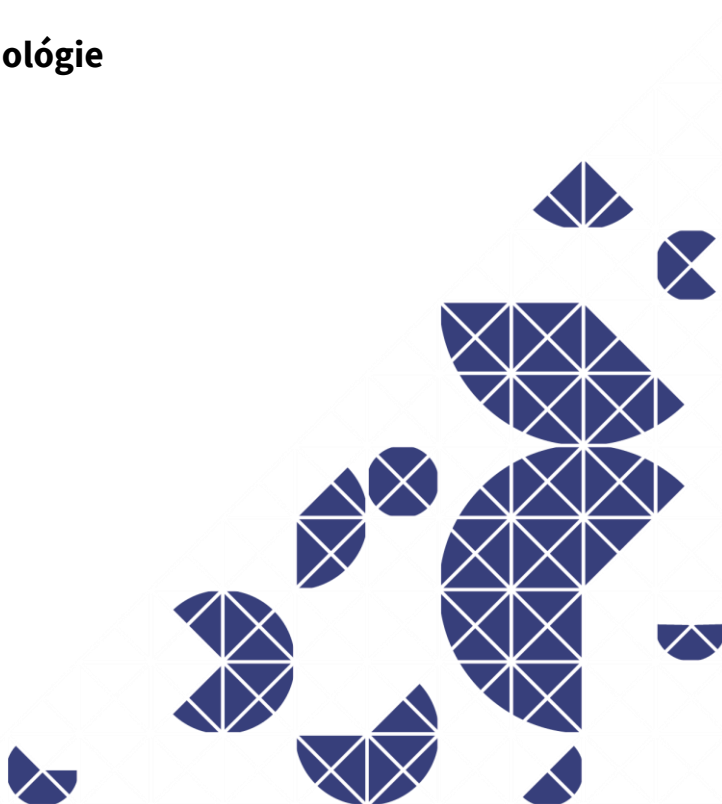
Číslo žiadosti:
39353

ATC skupina:
N06DX05

ŠÚKL kód:
1352F

Publikované dňa:
30.09.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Kisunla v indikácii liečba dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba), s nameranou hodnotou na škále MMSE 22 a vyššou, ktorí sú heterozygotní alebo nenosiči génu *apolipoproteínu E ε4* (*ApoE ε4*) s potvrdenou amyloidnou patológiou pomocou validovanej metódy (CSF alebo PET), **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ za balenie, čo zodpovedá ■■■ zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární totožnej s požadovanou úhradou vo výške 822 €. 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.

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

Zároveň odporúčame zvážiť úpravu DR navrhovaného indikačného obmedzenia v kontexte podmienky kognitívnych kritérií, ktoré musí pacient spĺňať pre hradenie predmetnej liečby. Odporúčané je nasledovné znenie (zmena oproti požadovanému indikačnému obmedzeniu v žiadosti je vyznačená podčiarknutím):

- „Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba), s nameranou hodnotou na škále MMSE 21 a vyššou, ktorí sú heterozygotní alebo nenosiči génu *apolipoproteínu E ε4* (*ApoE ε4*) s potvrdenou amyloidnou patológiou pomocou validovanej metódy (CSF alebo PET).“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Alzheimerova choroba (AD, z angl. Alzheimer disease), je závažné, nevyliciteľné a progresívne neurodegeneratívne ochorenie. Prvým klinickým prejavom býva porucha deklaratívnej epizodickej pamäte. Okrem kognitívneho úpadku sú pre AD typické neuropsychiatrické symptómy. V terminálnej fáze pacienti zvyčajne zomierajú na komplikácie spojené s celkovou slabosťou a pripútaním na lôžko, najčastejšie na infekcie, dehydratáciu alebo podvýživu. Farmakologická liečba kognitívnych symptómov vychádza zo štandardných diagnostických a terapeutických postupov (ŠDTP) Ministerstva zdravotníctva (MZ SR). Na Slovensku liek Kisunla nie je kategorizovaný. Hradená liečba sa môže indikovať na špecializovaných pracoviskách uvedených v návrhu indikačného obmedzenia.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **DONA** = donanemab
Liek Kisunla nemá v EMA status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product). Tento liek je predmetom zvýšeného dohľadu, čo znamená, že je monitorovaný intenzívnejšie ako ostatné lieky.
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** (z angl. Best Supportive Care) = najlepšiu podpornú liečbu, vo forme terapeutického mixu, ktorý je v praxi reprezentovaný inhibítormi acetylcholinesterázy (AChEI) a memantínom (MEMA)
 - **AChEI = DONE** (donepezil) + **RIVA** (rivastigmin) + **GALA** (galantamín)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- DONA preukázal štatisticky významný, avšak nie klinicky významný prínos v liečbe pacientov s včasnou symptomatickou AD v spomalení kognitívneho a funkčného úpadku a v odstraňovaní amyloidových

plakov u dospelých pacientov v porovnaní s placebom (PLA). Prínos bol preukázaný na základe 76-týždňovej randomizovanej kontrolovanej štúdie fázy III TRAILBLAZER-ALZ 2, ktorá porovnávala DONA voči PLA v populácii indikovanej v SR/EÚ (*ApoE ε4* heterozygoti a nenosiči).

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** tento ukazovateľ nebol vopred definovaným cieľom štúdie a nebol samostatne hodnotený.
- **iADRS (primárny cieľ):** V indikovanej populácii pre SR/EÚ DONA spomalil progresiu ochorenia o 19,6 % (95 % CI: 7,59; 31,69; $p = 0,0013$). LSM rozdiel voči placebo bol 2,65 bodu (95 % CI: 1,04; 4,26) na 144-bodovej škále. MCID pre škálu iADRS je definované ako pokles o ≥ 5 bodov pri MCI a ≥ 9 bodov pri miernej demencii. Dosiahnutý rozdiel v štúdii (2,65 bodu) je pod touto hranicou.
- **CDR-SB (kľúčový sekundárny cieľ):** Liečba viedla k spomaleniu progresie o 28,5 % (95 % CI: 17,44 ; 39,51; $p < 0,0001$). LSM rozdiel voči placebo predstavoval -0,69 bodu (95 % CI: -0,95; -0,43) na 18-bodovej škále. MCID pre CDR-SB predstavuje zvýšenie skóre CDR-SB oproti východiskovej hodnote o 1 bod u pacientov s MCI alebo o 2 body u pacientov s miernou demenciou, zatiaľ čo štúdia preukázala rozdiel 0,69 bodu.
- **Clearance amyloidu:** Úplné odstránenie amyloidových plakov ($< 24,1$ centiloidov) dosiahlo v 76. týždni 80,8 % pacientov na DONA oproti 0,2 % na placebe ($p < 0,0001$).
- **Kvalita života:** Prínos nebol preukázaný, nakoľko štúdia nebola zameraná na toto hodnotenie. DR to odôvodnil limitovanou schopnosťou pacientov s progredujúcou AD spoľahlivo hodnotiť kvalitu svojho života.
- **Bezpečnosť:** DONA bola spojená s vyšším výskytom AE vzniknutých počas liečby (TEAE), ktoré sa vyskytli u 88,9 % pacientov v ramene s DONA vs. 81,3 % pacientov v placebo ramene. Výskyt ARIA-E dosiahol 20,6 % v ramene s DONA vs. 1,8 % v placebo ramene a výskyt ARIA-H 27,6 % vs. 12,2 % v placebo ramene. Závažné nežiaduce udalosti (SAE) sa vyskytli u 17,9 % pacientov v ramene s DONA vs. 15,2 % pacientov v placebo ramene. Z dôvodu AE ukončilo liečbu 12,8 % pacientov v ramene s DONA vs. 3,8 % pacientov v placebo ramene.
- **Validita:** Štúdia je limitovaná zmenami protokolu, vylúčením *ApoE ε4* homozygotov a neúplnými údajmi o komparátore. Výsledky sú menej prenositeľné do praxe v SR pre potrebu PET/MRI vyšetrení, ktoré nie sú rutinne dostupné, a používanie škál iADRS a CDR-SB, ktoré sa štandardne v klinickej praxi nepoužívajú.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Donanemab pri požadovanej výške úhrady 821,98 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahlo liečivo DONA voči BSC ICUR vo výške 55,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 72,0-tisíc €/QALY.
V predložnom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje liečivo DONA ICUR voči BSC vo výške 168,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. Liečivo DONA dosahuje klinický prínos voči BSC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €.
- **Aby bol liek Kisunla 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 821,98 €.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie prínosu v celkovom prežívaní, ktorý nebol v klinických dátach preukázaný a neistý klinický význam pozorovaného spomalenia progresie.

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR voči komparátoru BSC. 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 hodnoty utility opatrovateľov (- 69,3-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnôt veku (- 26,4-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnoty utility pacientov (- 24,6-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu MCI : mierna demencia pri AD (- 24,1-tisíc €/QALY).
- Zmena vyprchávania účinku liečby (waning effect) (- 23,9-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu mužov (+ 1,5-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnôt mortality pripisovanej AD (+ 26,0-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Kisunla (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov vo výške [] € (z toho náklady na liek [] € a dodatočné náklady na diagnostiku, MRI monitoring ARIA a PET monitoring clearance vo výške [] €). Čistý dopad je v tomto prípade rovnaký ako sumárna úhrada VZP za liek Kisunla.**

Súčasne sme vypracovali aj maximalistický scenár, v ktorom odhadujeme sumárnu úhradu z VZP v treťom roku od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov vo výške [] € (z toho náklady na liek Kisunla vo výške [] € a dodatočné náklady na diagnostiku, MRI monitoring ARIA a PET monitoring clearance vo výške [] €). Čistý dopad je v tomto prípade rovnaký ako sumárna úhrada VZP za liek Kisunla. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s extrémnou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej reálnej veľkosti populácie v skorom štádiu AD na Slovensku a budúcich organizačných kapacít na vykonávanie diagnostiky a monitorovanie liečby.

Úprava indikačného obmedzenia:

- NIHO **odporúča** upraviť podmienku minimálneho skóre MMSE pre začatie hradenej liečby v navrhovanom IO. Odporúčame znížiť dolnú hranicu skóre MMSE z 22 na 21 bodov z nasledovných dôvodov:
 - podľa ŠDTP MZ SR z roku 2020 je štádium ľahkej demencie definované celkovým skóre MMSE v rozsahu 21 – 25 bodov;
 - do klinickej štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 boli zaradení pacienti so skóre MMSE v rozsahu 20 až 28 bodov vrátane.
- Máme za to, že navrhovaná hranica 21 bodov je podložená vedeckými dôkazmi o bezpečnosti a účinnosti lieku. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v podkapitole 3.6 a 4.1.

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	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	15
2.4. Metodické limitácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.3. Opis intervencie (B0001)	21
3.4. Registrácia technológií (A0020)	22
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)	22
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	22
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	24
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	25
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	25
4.2. Výsledky účinnosti	30
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	34
4.4. Výsledky bezpečnosti	35
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	39
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	39
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	45
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	48
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	48
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	53
7.1. Etická analýza	53
7.2. Organizačné aspekty	54
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	54
7.4. Právne aspekty	55
8. Zdroje	56
9. Appendix	60
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	60
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	60
Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.	60
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	60
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	60
Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.	60
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	60

Tabuľky

Tabuľka 1: Odporúčané intervencie v manažmente pacientov s Alzheimerovou demenciou podľa NICE guidelines (2018)

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 3: Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v SR/EÚ populácii a v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2	29
Tabuľka 4: Čas zberu dát v klinickej štúdií TRAILBLAZER-ALZ2 a TRAILBLAZER-ALZ6	30
Tabuľka 5: Výsledky klinickej účinnosti v ukazovateli iADRS v 76. týždni v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2.....	30
Tabuľka 6: Výsledky klinickej účinnosti v ukazovateli zmeny CDR-SB v 76. týždni v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2	31
Tabuľka 7: Podiel účastníkov s clearance amyloidu v 76. týždni v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2	32
Tabuľka 8: Celkový prehľad AE v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2.....	35
Tabuľka 9: Prehľad výskytu ARIA v populácii indikovanej pre SR/EÚ v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2	35
Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	45
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	46
Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	47
Tabuľka 13: NIHO spracovanie výpočtu cieľovej populácie pacientov pre maximalistický scenár	49
Tabuľka 14: Penetrácia trhu a počet pacientov začínajúcich liečbu pre maximalistický scenár v NIHO nastavení..	49
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO†, rozpočítané na kalendárne roky	50
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO†, rozpočítané na obdobia.....	51
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa maximalistického scenára NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	51
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa maximalistického scenára NIHO, rozpočítané na obdobia...	52

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn konfirmačnej štúdie TRAILBLAZER-ALZ2	26
Obrázok 2: Zmena primárneho parametra iADRS oproti východiskovej hodnote po 76. týždeň v populácii indikovanej v Slovenskej republike/EÚ v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2	31
Obrázok 3: Zmena skóre CDR-SB oproti východiskovej hodnote po týždeň 76 v populácii indikovanej v Slovenskej republike/EÚ v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2	32
Obrázok 4: Priemerná zmena hladín amyloidu od východiskovej hodnoty do 76. týždňa v populácii indikovanej pre Slovenskú republiku/EÚ v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2	33
Obrázok 5: Zmena skóre CDR-SB od východiskovej hodnoty v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE	33
Obrázok 6: Schéma FEM	40

Použité skratky

AD	Alzheimerova choroba (z angl. Alzheimer Disease)
AAN	Americká akadémia neurológie (z angl. American Academy of Neurology)
ADAS-Cog13	Škála hodnotenia Alzheimerovej choroby – kognitívna subškála, 13-položková verzia
ADCS-iADL	Alzheimerova kooperatívna štúdia – inštrumentálne aktivity každodenného života
ADNI	Iniciatíva pre neurozobrazovanie Alzheimerovej choroby (z angl. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)
AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ACHEI	Inhibitor acetylcholinesterázy (z angl. Acetylcholinesterase Inhibitor)
Anti-ATT	Anti-amyloidová terapia (z angl. Amyloid-Targeting Therapy)
Apo E	Apolipoproteín E
APOE ε4	variant (alela) génu APOE
APP	amyloidový prekursorový proteín
ARIA	Zobrazovacie abnormality súvisiac s amyloidom (z angl. Amyloid-related Imaging Abnormalities)
ARIA – E	Zobrazovacie abnormality súvisiac s amyloidom - edém alebo výpotok (z angl. Amyloid-related Imaging Abnormalities - Edema)
ARIA – H	Zobrazovacie abnormality súvisiac s amyloidom - mikrohemorágie alebo povrchové siderózy (z angl. Amyloid-related Imaging Abnormalities - Hemosiderin/Hemorrhage)

ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Inovatívna liečba (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
Aβ	Beta - amyloid
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CDR	Klinické hodnotenie demencie (z angl. Clinical Dementia Rating)
CDR-SB	Klinické hodnotenie demencie – súčet bodov škály (z angl. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CL	Centiloid
CSF	Mozgomiechový mok (z angl. Cerebrospinal Fluid)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost-Utility Analysis)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DONA	Donanemab
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina pre NICE (z angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-based Medicine)
EFNS	Európska federácia neurologických spoločností (z angl. European Federation of Neurological Societies)
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)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
EuroQol	Angl. Euro Quality of Life
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health-related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
i.v.	Intravenózne
iADRS	Integrovaná škála na hodnotenie Alzheimerovej choroby (z angl. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio)
ICH	Intracerebrálne krvácanie (z angl. Intracerebral Hemorrhage)
IO	Indikačné obmedzenie
IQWiG	Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
IZA	Inštitút zdravotníckych analýz
J2R	Metóda jump-to-reference
LSM	Priemer zistený metódou najmenších štvorcov (z angl. Least Squares Mean)
LTE	Dlhodobé predĺženie štúdie (z angl. Long-term Extension)
MCI	Ľahké kognitívne postihnutie (z angl. Mild Cognitive Impairment)
MCID	Minimálny klinicky významný rozdiel (z angl. Minimal Clinically Important Difference)
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
MMRM	Zmiešaný model opakovaných meraní (z angl. Mixed Model for Repeated Measures)
MMSE	Orientačné zhodnotenie kognitívnych funkcií (z angl. Mini-Mental State Examination)
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (z angl. Magnetic Resonance Imaging)
MWPC	Klinicky významná zmena u jednotlivého pacienta (z angl. Meaningful Within - Patient Change)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N3pE Aβ	N-terminálna skrátená forma amyloidu beta
NACC	Národné koordináčne centrum pre Alzheimerovu chorobu (z angl. National Alzheimer's Coordinating Center)

NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NfL	Neurofilamenty
NICE	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
NMDA	N-metyl-D-aspartátový receptor
NSAID	Nesteroidné protizápalové antiflogistiká (z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival)
p.o.	Perorálne
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PO	Preskripčné obmedzenie
PSEN1	presenilín-1
PSEN2	presenilín-2
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
p-tau	Fosforylovaná forma tau proteínu (z angl. phosphorylated tau)
Q4W	Každé 4 týždne (z angl. Every 4 Weeks)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)
SCI	Subjektívne kognitívne zhoršenie (z angl. Subjective Cognitive Impairment)
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)
SE	Štandardná chyba (z angl. Standard Error)
SMC	Škótske konzorcium pre lieky (z angl. Scottish Medicines Consortium)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SUVr	Štandardizovaný pomer hodnoty zachytenia (z angl. Standardized Uptake Value Ratio)
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TOT	Čas na liečbe (z angl. Time On Treatment)
t-tau	Celkové množstvo tau proteínu (z angl. total tau)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	01.04.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	05.08.2026 - 3.9.2026 (4.8.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 3.9.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	30.09.2026
Trvanie hodnotenia	153 dní

Informácie o dokumente

Autori

MUDr. Karolína Mordehaev

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: KM je prvou autorkou hodnotenia; VV dohliadal na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); IP dohliadal na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

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

Mordehaev K., Varga V., Piovarči I.: Liečivo donanemab (Kisunla) na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou. Štandardné hodnotenie lieku číslo L246; 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

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.

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Demencia pri Alzheimerovej chorobe (MKCH-10: F00). • Ľahká kognitívna porucha (z angl. Mild Cognitive Impairment, MCI) (MKCH-10: F06.7). Indikácia podľa EMA: • DONA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba - AD), ktorí sú heterozygoti alebo nenosiči génu pre <i>apolipoproteín E ε4</i> (<i>ApoE ε4</i>), s potvrdenou amyloidovou patológiou. Indikačné obmedzenie požadované držiteľom registrácie: • Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba), s nameranou hodnotou na škále MMSE 22 a vyššou, ktorí sú heterozygotní alebo nenosiči génu apolipoproteínu E ε4 (<i>ApoE ε4</i>) s potvrdenou amyloidnou patológiou pomocou validovanej metódy (CSF alebo PET). • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách: ○ <u>Univerzitnej nemocnice Bratislava</u> ▪ Neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, ▪ II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, ▪ Neurologická klinika SZU a UNB ○ Nemocnice Bory-Penta Hospitals, ○ Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, ○ Univerzitnej nemocnice Martin, ○ Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, ○ Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, ○ Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, ○ na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, ○ Nemocnice s poliklinikou Nitra, ○ na Neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava

	- Liečba má pokračovať dovtedy, kým nevymiznú amyloidové plaky (napr. v 6 alebo 12 mesiaci liečby, čo sa potvrdí overenou metódou). - Maximálna doba trvania liečby je 18 mesiacov, ktorá sa nemá prekročiť, aj keď sa nepotvrdí odstránenie plaku - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).
Intervencia (Intervention)	
	Intervencia - Liečivo donanemab (DONA) je monoklonálna protilátka imunoglobulínu gama 1 (IgG1) s vysokou afinitou k modifikovanej, N-terminálnej skrátenej forme amyloidu beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ je prítomný v mozgových amyloidových plakoch v nízkych hladinách a neobjavuje sa v plazme ani CSF. DONA sa viaže na N3pE Aβ a pomáha odstraňovať plak pomocou mikrogliami sprostredkovanej fagocytózy. - Podávanie intravenóznou infúziou každé 4 týždne (z angl. Every 4 Weeks, Q4W) - Odporúčaná dávka DONA: 1. dávka - 350 mg, 2. dávka - 700 mg, 3. dávka - 1 050 mg, 4. a každá ďalšia dávka 1400 mg
Komparátor (Comparator)	
	Za relevantné komparátory považujeme najlepšiu podpornú liečbu (BSC, z angl. Best Supportive Care), vo forme terapeutického mixu, v praxi reprezentovaný inhibítormi acetylcholinesterázy (AChEI) a memantínom (MEMA).
Ukazovatele (Outcomes)	
o Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita - Zmena oproti východiskovej hodnote v iADRS (MMRM) v 76. týždni - Zmena oproti východiskovej hodnote v CDR-SB (MMRM) v 76. týždni - Podiel účastníkov s amyloidovým clearance v 76. týždni Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D¹ a dotazníky špecifické pre ochorenie
o Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
o 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)

¹ 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 počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

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. 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 NICE², AAN³ a odporúčania ŠDTP⁴.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA⁵.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (CDA – AMC⁶, NICE, SMC⁷, IQWiG⁸).

² [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

³ AAN, z angl. American Academy of Neurology

⁴ ŠDTP Štandardný diagnostický a terapeutický postup

⁵ EMA z angl. European Medicines Agency

⁶ CDA – AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada

⁷ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 17.06.2026 .

V rámci zapojenia odborníkov boli 17.06.2026 oslovení hlavný odborník pre neurológiu prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD., prednostka Neurologickej kliniky SZU a UNB doc. MUDr. Karin Gmitterová, PhD, primára Neurologického oddelenia Nemocnice sv. Cyrila a Metoda MUDr. Peter Kalina, CSc a neurologička MUDr. Andrea Kopániová. Na odporúčanie MUDr. Kopániovej bol následne oslovený aj prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., ktorý sa dlhodobo venuje problematike kognitívnych porúch vrátane Alzheimerovej choroby. Prof. Šutovský na žiadosť o odborný vstup nereagoval. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny z oslovených odborníkov .

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 17.06.2026. So žiadosťou o zapojenie do procesu hodnotenia sme oslovili Slovenskú Alzheimerovu spoločnosť. Oslovená pacientska organizácia neposkytla vstup pre hodnotenie lieku Kisunla.

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. 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]

Alzheimerova choroba (AD, z angl. Alzheimer disease) je chronické neurodegeneratívne ochorenie neznámej príčiny a komplexnej patogenézy, ktoré je najčastejšou príčinou demencie u starších dospelých pacientov. Ochorenie je charakterizované progresívnym úpadkom kognitívnych funkcií, ktorý typicky začína poruchou deklaratívnej epizodickej pamäte a postupne zasahuje ďalšie domény, ako sú exekutívne funkcie, reč a vizuálno-priestorová orientácia.

AD sa chápe ako kontinuum, ktoré prechádza od predklinického štádia až po ťažkú demenciu. Klinicky sa prejavuje plynulým prechodom od subjektívneho kognitívneho zhoršenia (SCI, z angl. Subjective Cognitive Impairment) cez štádium ľahkej kognitívnej poruchy (MCI, z angl. Mild Cognitive Impairment) až po štádium demencie, v ktorom pacient stráca samostatnosť v každodenných aktivitách.

1. Predklinické štádium

Pacient je asymptomatický, ale biomarkery už vykazujú prítomnosť AD patológie v mozgu.

2. Ľahká kognitívna porucha (MCI)

Objektívne preukázané zhoršenie kognície, ktoré však ešte nebráni v bežnom fungovaní.

3. Demencia

Rozdelené na miernu, stredne ťažkú a ťažkú fázu, kedy narastá závislosť od pomoci inej osoby a dochádza k postihnutiu základných denných aktivít.

Molekulárne markery sú kľúčové pre biologickú definíciu AD a tvoria základ tzv. ATN klasifikácie, kde **A** predstavuje amyloid, **T** tau patológiu a **N** neurodegeneráciu:

1. Beta-amyloid (Aβ)

Najčastejšie sa sleduje hladina Aβ42 v likvore (CSF, z angl. Cerebrospinal Fluid) alebo pomer Aβ42/Aβ40. Pre AD je typická znížená koncentrácia Aβ42 v CSF. Pokles Aβ42 v CSF odráža proces ukladania tohto proteínu do extracelulárnych amyloidových plakov v mozgu. Zmeny v týchto markeroch sa objavujú veľmi včas, často už v

predklinickom štádiu ochorenia. Pomer A β 42/A β 40 sa považuje za presnejší ukazovateľ než hladina samotného A β 42.

2. Tau proteín

Rozlišujeme celkový tau (t-tau) a fosforylovaný tau (p-tau), konkrétne izoformy ako p-tau 181, 217 a 231. Pri AD dochádza k zvýšeniu hladín t-tau aj p-tau v likvore aj v krvi. Koncentrácia p-tau odzrkadľuje stupeň tvorby intracelulárnych neurofibrilárnych kĺbkov. Zvýšený t-tau je skôr markerom intenzity poškodenia neurónov, p-tau je špecifickejší pre AD patológiu.

3. Neurofilamenty

Ľahké reťazce neurofilamentov (NfL, z angl. Neurofilament light chain) detegované v likvore alebo v krvi. Prebiehajúca neurodegenerácia sa prejavuje zvýšenou koncentráciou NfL. NfL sú proteíny cytoskeletu, ktoré sa uvoľňujú do okolia pri poškodení myelinizovaných axónov. Ide o nešpecifický marker (stúpa aj s vekom), ktorý však citlivo odráža rýchlosť progresie poškodenia mozgu.

Tento systém umožňuje určiť, či je pacient v Alzheimerovom kontinuu (napr. A+T-N-) alebo má plne rozvinutú AD patológiu (A+T+N+).

AD sa na základe veku nástupu symptómov a genetickej príčiny rozdeľuje do niekoľkých základných foriem:

1. Typická AD (s neskorým nástupom)

Toto je najbežnejšia forma ochorenia, ktorá postihuje starších dospelých. Typicky sa objavuje u osôb starších ako 65 rokov. Výskyt ochorenia sa po 65. roku veku s každými piatimi rokmi približne zdvojnásobuje. Väčšinou ide o sporadickú formu, kde nie je prítomná priama dedičnosť. Najvýznamnejším genetickým rizikovým faktorom je však prítomnosť alely *APOE* ϵ 4, ktorá zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja ochorenia.

2. AD s včasným nástupom

Ide o menej častú formu, ktorá postihuje ľudí v mladšom veku. Symptómy sa objavujú pred 65. rokom života. Tvorí približne 5 % všetkých prípadov AD. Symptómy môžu byť atypické (napr. poruchy reči, zrakové zmeny alebo zmeny nálady namiesto typickej straty pamäte).

3. Vrodené formy AD

Tieto vzácne formy sú priamo podmienené konkrétnymi genetickými mutáciami. Bežne sa prejavujú pred 65. rokom, často už v piatej dekáde života alebo skôr. Tvorí menej ako 1 % všetkých prípadov AD. Sú spojené s autozomálne dominantnou dedičnosťou. Mutácie sa nachádzajú v troch hlavných génoch:

- *APP* (amyloidový prekurzorový proteín)
- *PSEN1* (presenilín-1) – mutácie v tomto géne sú spojené s najskorším nástupom (medián okolo 43 rokov)
- *PSEN2* (presenilín-2)

4. AD spojená s Downovým syndrómom

Osobitná kategória, kde je riziko ochorenia podmienené genetickou výbavou jedinca.

Patológia [2]

Neuropatologickými znakmi AD sú extracelulárne amyloidové plaky (depozity beta-amyloidu) a intracelulárne neurofibrilárne kĺbká (agregáty hyperfosforylovaného tau proteínu).

Všetky formy Alzheimerovej choroby sa vyznačujú nadmernou produkciou a/alebo zníženou elimináciou beta-amyloidových peptidov. Patogenéza ochorenia ďalej zahŕňa hyperfosforyláciu a agregáciu proteínu tau, ktorého hromadenie je pre neuróny toxické.

Rizikové faktory ochorenia [1, 2]

Vek: Ide o najvýznamnejší rizikový faktor; prevalencia AD sa po 65. roku života približne každých päť rokov zdvojnásobuje.

Genetika: Menej ako 1 % prípadov (včasný nástup) je spôsobených mutáciami v génoch *APP*, *PSEN1* a *PSEN2*, ktoré takmer u 100 % nosičov vedú k rozvoju ochorenia. Gén pre *apolipoproteín E* (*APOE*) je najsilnejší genetický rizikový faktor pre formu s neskorým nástupom. Jedna alela *APOE* ϵ 4 zvyšuje riziko vzniku 2- až 3-násobne u heterozygotov a dve alely až 8- až 12-násobne u homozygotov.

Vaskulárne a metabolické faktory: Patrí sem hypertenzia, cerebrovaskulárne ochorenia, ateroskleróza, dyslipidémia (vysoký LDL cholesterol), diabetes 2. typu a obezita.

Životný štýl a prostredie: Fyzická inaktivita, fajčenie a znečistenie ovzdušia.

Kognitívna rezerva: Vyššia úroveň vzdelania a celoživotná kognitívna aktivita umožňujú mozgu tolerovať väčšiu mieru patológie pred dosiahnutím prahu demencie.

Lieky: Viaceré štúdie zistili súvislosť medzi užívaním určitých skupín liekov (napr. benzodiazepínov, anticholinergík, antihistaminík a opioidov).

Závažnosť a symptómy [1, 4]

Demencie patria medzi ochorenia typické pre vyšší vek. Ich prevalencia v populácii mladšej ako 65 rokov dosahuje približne 1 %, zatiaľ čo u osôb nad 65 rokov stúpa na 5,4 %. Incidencia demencie sa približne každých päť rokov zdvojnásobuje, takže vo vekovej skupine nad 85 rokov trpí demenciou približne každý druhý človek. Najčastejšou príčinou demencie je AD, ktorá celosvetovo predstavuje približne 60 % všetkých prípadov, najmä pri hodnotení prevalencie demencií vo vyššom veku. Približne 15 % prípadov tvoria demencie zmiešanej etiológie, najčastejšie kombinácia AD a vaskulárnej demencie.

AD je závažné, nevyliciteľné a progresívne neurodegeneratívne ochorenie. Ide o chronický stav, má charakter klinického kontinua, čo znamená, že sa neustále zhoršuje od bezpríznakového štádia až po ťažkú demenciu. Prvým a najvýraznejším klinickým prejavom AD býva porucha deklaratívnej epizodickej pamäte. Tento typ pamäte je silne závislý od hippocampu a ďalších štruktúr v mediálnom temporálnom laloku. Pamäť na nedávne udalosti je postihnutá v najskorších štádiách AD, pretože závisí od funkcie hippocampu a entorinálnej kôry. Vzdialená pamäť ako spomienky na udalosti z dávnej minulosti môžu zostať dlho zachované, pretože sú už v mozgu konsolidované a ich vyvolanie nevyžaduje funkciu hippocampu. Bezprostredné vybavenie, napríklad udržanie telefónneho čísla v mysli je v počiatočných štádiách ochorenia zvyčajne ušetrené, pretože je kódované v prefrontálnej kôre. Okrem kognitívneho úpadku sú pre AD typické neuropsychiatrické symptómy, najmä apatia, podráždenosť a v neskorších fázach aj psychotické prejavy ako bludy či halucinácie. Pacienti často trpia anosognóziou, teda stratou náhľadu na svoje ochorenie, poruchou spánku a apraxiou, ktorá im postupne znemožňuje vykonávať naučené motorické úkony a bežné činnosti sebaobsluhy. V ťažkom štádiu AD dochádza k hlbokému strate pamäti, z ktorej zostávajú len fragmenty, orientácia pacienta je často obmedzená len na vlastnú osobu. Chorí sú úplne neschopní úsudku, riešenia problémov a vyžadujú výraznú pomoc pri základnej sebaobsluhe, pričom trpia častou inkontinenciou. Medzi typické neurologické nálezy neskorého štádia patria myoklonus (náhly, rýchly mimovoľný pohyb svalu spôsobený svalovou kontrakciou alebo svalovou inhibíciou), návrat primitívnych reflexov a u 10 - 20 % pacientov aj epileptické záchvaty. V terminálnej fáze pacienti zvyčajne zomierajú na komplikácie spojené s celkovou slabosťou a pripútaním na lôžko, najčastejšie na infekcie, dehydratáciu alebo podvýživu.

Závažnosť ochorenia sa odvíja od funkčného postihnutia pacienta, pričom sa rozlišujú tieto hlavné fázy:

- **Lahká kognitívna porucha (MCI)** – relevantná populácia v predmetnom hodnotení: Pacient vykazuje objektívne zhoršenie pamäte alebo inej kognitívnej domény, ktoré je však mierne a nespôsobuje výrazné obmedzenie v bežnom fungovaní. Pacienti v tomto štádiu sú stále samostatní, hoci môžu mať problémy s komplexnými úlohami.
- **Mierna demencia** – relevantná populácia v predmetnom hodnotení: Kognitívne deficity už zasahujú do samostatnosti v každodenných aktivitách. Pacient potrebuje pomoc minimálne pri zložitých činnostiach, ako je správa financií, narábanie s liekmi alebo riešenie problémov v práci.
- **Stredne ťažká a ťažká demencia:** Dochádza k úplnej strate samostatnosti, pacienti vyžadujú nepretržitý dohľad, strácajú schopnosť sebaobsluhy (obliekanie, hygiena) a v terminálnom štádiu sú pripútaní na lôžko.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Hlavným európskym odporúčaním pre demencie zapríčinené AD sú guidelines od Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) vydané v roku 2018 a (naposledy aktualizované v 10/2025) [5]. Pre MCI sú k dispozícii odporúčania Americkej akadémie pre neurológiu (AAN, z angl. American Academy of Neurology) z roku 2018 [6]. Na Slovensku existuje oficiálny a aktuálny Štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) pod názvom „Demencia pri Alzheimerovej chorobe“, ktorý Ministerstvo zdravotníctva SR (MZ SR) schválilo s účinnosťou od 15. januára 2020 [4] a k dispozícii je aj samostatný

ŠDTP „Mierna kognitívna porucha“ z 1. decembra 2020 [7]. Prehľad odporúčaní NICE pre pacientov s demenciou pri AD je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Odporúčané intervencie v manažmente pacientov s Alzheimerovou demenciou podľa NICE guidelines (2018)

Oblasť	Intervencia	Odporúčanie
Farmakologická liečba kognitívnych symptómov	Inhibítory acetylcholinesterázy (AChEI): DONE (donepezil), GALA (galantamín), RIVA (rivastigmín)	Odporúčajú sa ako monoterapia pri miernej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencii.
	(MEMA) memantín – monoterapia	Odporúča sa pri stredne ťažkej Alzheimerovej demencii u pacientov s intoleranciou alebo kontraindikáciou AChEI. Odporúča sa aj pri ťažkej Alzheimerovej demencii.
	MEMA + AChEI	Má sa zvážiť pri stredne ťažkej AD. Má sa ponúknuť pri ťažkej Alzheimerovej demencii.
Zásady predpisovania a manažmentu liečby	Začatie liečby	Liečbu má iniciovať odborník so skúsenosťami v diagnostike a manažmente demencie (psychiater, geriater, neurológ alebo adekvátne vyškolený zdravotnícky pracovník).
	Výber AChEI	Preferuje sa liek s najnižšími nákladmi pri zohľadnení nežiaducich účinkov, adherence a liekových interakcií.
	Ukončenie liečby	AChEI sa nemajú vysadzovať iba z dôvodu progresie ochorenia.
	Hodnotenie závažnosti Alzheimerovej demencie	Nemá sa spoliehať výlučne na výsledky kognitívnych testov, ak sú ovplyvnené postihnutím, jazykovou bariérou alebo nízkym vzdelaním.
Intervencie, ktoré sa neodporúčajú	Antidiabetiká, antihypertenzíva, statíny, NSAID (vrátane aspirínu)	Neodporúča sa na liečbu demencie.
	Akupunktúra	
	Ženšen	
	Vitamín E	
	Bylinné prípravky	
	Kognitívny tréning	
	Interpersonálna terapia	
Liečba nekognitívnych symptómov	Antipsychotiká	Majú sa používať len pri riziku sebaopoškodenia, ohrozenia okolia alebo závažnej tiesni spôsobenej agitovanosťou, halucináciami či bludmi. Používať najnižšiu účinnú dávku a najkratší možný čas. Potrebu liečby prehodnocovať minimálne každých 6 týždňov.
	Valproát	Neodporúča sa na liečbu agitovanosti alebo agresie, ak nie je indikovaný pre inú diagnózu.
	Antidepresíva	Nemajú sa rutinne používať pri miernej až stredne ťažkej depresii u pacientov s miernou až strednou demenciou.
	Melatonín	Neodporúča sa na liečbu nespavosti u pacientov s Alzheimerovou demenciou.
Nefarmakologická liečba	Kognitívna stimulačná terapia	Odporúča sa na podporu kognitívnych funkcií a každodenného fungovania.
	Reminiscenčná terapia	Možno ju využiť na podporu psychickej pohody a kvality života.
	Kognitívna rehabilitácia / ergoterapia	Odporúča sa individuálne prispôbený prístup zameraný na zachovanie funkčnej nezávislosti.
	Individuálne prispôbené aktivity	Odporúčajú sa na zlepšenie pohody a kvality života pacienta.
	Podpora opatrovateľov	Odporúča sa psychoedukácia, tréning zručností, nácvik komunikácie a zvládania behaviorálnych symptómov.

AChEI (inhibítory acetylcholinesterázy); AD (Alzheimerova choroba, z angl. Alzheimer's Disease); DONE (donepezil), GALA (galantamín), MEMA (memantín); NSAID (nesteroidné protizápalové antiflogistiká, z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs); RIVA (rivastigmín)

Zdroj: [5]

V súlade s odporúčaniami AAN z roku 2018 a Európskej federácie neurologických spoločností (EFNS, European Federation of Neurological Societies) z roku 2010 sa farmakoterapia u pacientov MCI rutinne neodporúča, keďže dostupné dôkazy nepreukázali účinnosť liečby v prevencii ani oddialení progresie do AD [6, 8].

Predmetná intervencia donanemab (DONA) sa v uvedených odporúčaní nenachádza. Predpokladáme, že to je z dôvodu nedávnej registrácie DONA (r. 2025), čo nemusí predstavovať dostatočný čas na pretavenie sa do medzinárodných odporúčaní.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Farmakologická liečba kognitívnych symptómov vychádza zo ŠDTP, ktorý je založený na zahraničných odporúčaní: NICE - Guidelines on Dementia (2011, aktualizované 2018) [5]; The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (2018) [9]; Guidelines Svetovej federácie spoločností biologickej psychiatrie (WFSBP, z angl. World Federation of Societies of Biological Psychiatry) on Dementia (2015) [10]; Doporučené postupy psychiatrické péče IV. (2014) [11].

Lahká (celkové skóre štandardizovaného zhodnotenia kognitívnych funkcií (MMSE, z angl. Mini-Mental State Examination, 25 - 21) **a stredne ťažká** (MMSE 20 - 10) **Alzheimerova demencia:**

1. voľba: AChEI (inhibítory acetylcholinesterázy) DONE, RIVA alebo GALA (EBM úroveň I, sila odporúčaní A)
2. voľba: ak sú AChEI kontraindikované alebo pri zlej tolerancii AChEI – MEMA (úroveň medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. evidence-based medicine) I, sila odporúčaní A)
3. voľba: pri progresii: kombinácia AChEI a MEMA (EBM úroveň I, sila odporúčaní A)
4. voľba: extrakt z ginkgo biloba (EGb 761): už v štádiu MCI samotné a pri demencii ako augmentácia k monoterapii AChEI alebo MEMA alebo k ich kombinácii (EBM úroveň I, sila odporúčaní A).

Ťažká Alzheimerova demencia (MMSE 9 - 0):

1. voľba: MEMA (EBM úroveň I, sila odporúčaní A)
2. voľba: kombinácia MEMA a AChEI (EBM úroveň I, sila odporúčaní A)
3. voľba: EGb 761: ako augmentácia k monoterapii alebo kombinácii MEMA a AChEI.

Pri liečbe neuropsychiatrických symptómov demencie treba uprednostniť nefarmakologické postupy a vyhnúť sa liekom so silným sedatívnym a anticholinergickým účinkom. Farmakoterapia (napr. antidepresíva alebo antipsychotiká) sa má použiť až pri neúspechu týchto opatrení. V súčasnosti zároveň neexistuje jednoznačný konsenzus o farmakologickej liečbe pacientov s miernou kognitívnu poruchou (MCI), pričom dostupné dôkazy nepodporujú rutinné používanie AChEI na prevenciu progresie do demencie.

Národné postupy pre MCI odporúčajú, že vzhľadom na nedostatok konsenzu v oblasti farmakologickej liečby je kľúčové zamerať sa na nefarmakologické intervencie, ktoré podporujú stimuláciu kognitívnych funkcií a prispievajú k zvyšovaniu kognitívnej rezervy pacienta. Nefarmakologická liečba spočíva v tréningu zachovaných kognitívnych funkcií, reminiscenčnej terapii, psychosociálnej rehabilitácii, edukácii opatrovníkov, rôznych komplemetárnych postupoch, ako je zooterapia, muzikoterapia, aromaterapia a mnohé ďalšie metódy [8,12].

3.3. Opis intervencie (B0001)

DONA je rekombinantná monoklonálna humanizovaná protilátka imunoglobulínu gama 1 (IgG1) produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka s vysokou afinitou k modifikovanej, N-terminálnej skrátenej forme amyloidu beta (N3pE Aβ). N3pE Aβ je prítomný v mozgových amyloidových plakoch v nízkych hladinách a neobjavuje sa v plazme ani CSF. DONA sa viaže na N3pE Aβ a má pomáhať odstraňovať plak pomocou mikrogliami sprostredkovanou fagocytózou.

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe AD s včasným prístupom k magnetickej rezonancii (MRI, z angl. Magnetic Resonance Imaging).

DONA sa má podávať pod dohľadom multidisciplinárneho tímu vyškoleného v rozpoznávaní, monitorovaní a manažmente liečby zobrazovacích abnormalít súvisiacich s amyloidom (ARIA, z angl. Amyloid-related Imaging

Abnormalities) a so skúsenosťami v rozpoznaní a liečbe reakcií súvisiacich s podaním infúzie. Pacienti liečení DONA musia obdržať kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách.

DONA sa má podávať každé 4 týždne. Odporúčaná dávka je 350 mg pre prvú dávku, 700 mg pre druhú dávku, 1 050 mg pre tretiu dávku, po ktorých nasleduje 1 400 mg každé 4 týždne. Je určený len na intravenózne použitie (i.v.). Zriedený roztok sa má podávať najmenej po dobu 30 minút. Pacienti majú byť po podaní infúzie pozorovaní najmenej 30 minút. Liečba má pokračovať dovtedy, kým nevymiznú amyloidové plaky, čo sa potvrdí overenou metódou. Maximálna doba trvania liečby je 18 mesiacov, ktorá sa nemá prekročiť, aj keď sa nepotvrdí odstránenie plaku. Je potrebné zvážiť prerušenie liečby pred uplynutím maximálnej doby liečby 18 mesiacov, ak u pacientov dôjde k progresii na stredne ťažkú AD.

Dávkovanie uvedené držiteľom registrácie (DR) je v súlade s dávkovaním uvedeným v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) [13].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Kisunla nemá v EMA status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product). Tento liek je predmetom zvýšeného dohľadu, čo znamená, že je monitorovaný intenzívnejšie ako ostatné lieky [14].

Indikácia podľa aktuálneho SPC lieku Kisunla [13]:

„DONA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba - AD), ktorí sú heterozygoti alebo nenosiči génu pre *apolipoproteín E ε4* (*ApoE ε4*), s potvrdenou amyloidovou patológiou“

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Na Slovensku liek Kisunla nie je kategorizovaný a DR predtým o kategorizáciu v predmetnej indikácii nežiadal. NIHO nemá vedomosť o tom, že by bol hradený nad rámec kategorizácie a cez výnimkový režim podľa §88 zákona č. 363/2011 Z. z., ani neprebíha jeho centrálny nákup [15, 16, 17, 18, 19].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za balenie lieku Kisunla 350 mg koncentrát na infúzny roztok (intravenózne podanie, con inf 1x20 ml/350 mg) vo výške 821,98 €, čo predstavuje zároveň maximálnu cenu vo verejnej lekární. DR je pripravený rokovať o dôvernej výške úhrady [20].

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

„Hradenú liečbu môže indikovať neurológ na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba), s nameranou hodnotou na škále MMSE 22 a vyššou, ktorí sú heterozygotní alebo nenosiči génu apolipoproteínu E ε4 (*ApoE ε4*) s potvrdenou amyloidnou patológiou pomocou validovanej metódy (CSF alebo PET).

Liečba donanemabom sa hradí maximálne 18 mesiacov po aplikácii prvej dávky.

Ak pacient postupuje do stredne ťažkej Alzheimerovej choroby (hodnota na škále MMSE 17 a menej) meranej najskôr po 12-mesačnej terapii donanemabom, liečba donanemabom už nie je ďalej hradená.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách:

Univerzitnej nemocnice Bratislava

- Neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave,
- II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave,
- Neurologická klinika SZU a UNB

Nemocnice Bory-Penta Hospitals,
Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice,
Univerzitnej nemocnice Martin,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov,
na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš,
Nemocnice s poliklinikou Nitra,
na Neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: NEU (neuroológ)“ [21].

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované IO pre liek Kisunla akceptujeme s úpravou podmienky minimálneho skóre MMSE pre začatie hradenej liečby. Odporúčame znížiť dolnú hranicu skóre MMSE z 22 na 21 bodov, a to z nasledujúcich dôvodov:

1. Súlad s platným národným štandardom (ŠDTP)

Podľa platného ŠDTP „Demencia pri Alzheimerovej chorobe“, schváleného MZ SR v roku 2020, je štádium ľahkej demencie jasne definované celkovým skóre MMSE v rozsahu 21 – 25 bodov. Ponechanie hranice na 22 bodoch by neodôvodnene vylúčilo časť slovenských pacientov, ktorí stále patria do kategórie ľahkej demencie.

2. Zhoda s populáciou v klinickej štúdii

SPC uvádza, že v kľúčovej klinickej štúdii fázy III (TRAILBLAZER-ALZ 2), boli zaradení pacienti so skóre MMSE v rozsahu 20 až 28 bodov vrátane. Navrhovaná hranica 21 bodov je teda podložená vedeckými dôkazmi o bezpečnosti a účinnosti lieku. Podrobnejšie v podkapitole 4.1.

Akceptujeme navrhovaný zoznam špecializovaných centier a navrhované preskripčné obmedzenie.

Celé znenie upraveného IO:

„Hradenú liečbu môže indikovať neuroológ na liečbu dospelých pacientov s klinickou diagnózou miernej kognitívnej poruchy a miernej demencie spôsobenej Alzheimerovou chorobou (včasná symptomatická Alzheimerova choroba), s nameranou hodnotou na škále MMSE 21 a vyššou, ktorí sú heterozygotní alebo nenosiči génu apolipoproteínu E ε4 (ApoE ε4) s potvrdenou amyloidnou patológiou pomocou validovanej metódy (CSF alebo PET).

Liečba donanemabom sa hradí maximálne 18 mesiacov po aplikácii prvej dávky.

Ak pacient postupuje do stredne ťažkej Alzheimerovej choroby (hodnota na škále MMSE 17 a menej) meranej najskôr po 12-mesačnej terapii donanemabom, liečba donanemabom už nie je ďalej hradená.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách:

Univerzitnej nemocnice Bratislava:

- Neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave,
- II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave,
- Neurologická klinika SZU a UNB

Nemocnice Bory-Penta Hospitals,
Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice,
Univerzitnej nemocnice Martin,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava,
Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov,
na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš,
Nemocnice s poliklinikou Nitra,
na Neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: NEU (neuroológ).“

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme najlepšiu podpornú liečbu (BSC, z angl. best supportive care), vo forme terapeutického mixu, v praxi reprezentovaný inhibítormi acetylcholinesterázy (AChEI) a memantínom (MEMA). Navrhovaný relevantný komparátor je v súlade s DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- BSC akceptujeme ako relevantný komparátor z dôvodu absencie akejkoľvek cielenej liečby v klinickej praxi.
- DR predložil prieskum medzi oslovenými odborníkmi ohľadne odhadu percentuálneho zastúpenia jednotlivých liečiv v klinickej praxi. Odborníci odhadli zastúpenia v klinickej praxi iba vo forme symptomatickej liečby a to nasledovne:
 - pre pacientov s MCI ■■■ % AChEI vo forme donepezílium-chlorid (DONE) a ■■■ % MEMA;
 - pre pacientov s miernou Alzheimerovou demenciou ■■■ % AChEI (vo forme DONE) a ■■■ % MEMA.
- BSC považujeme za relevantný komparátor v populácii pacientov s MCI aj vzhľadom na jej využívanie v klinickej praxi podľa údajov NCZI z účtu poistenca za rok 2023, kde evidujeme predpisovanie liečiv DONE, rivastigmín (RIVA) a galantamín (GALA) [22].
- Za liečbu reprezentujúcu skupinu AChEI považujeme DONE v súlade s prieskumom DR a na základe predpokladu podobnej účinnosti, keďže všetky liečivá patria do kategórie AChEI.
- V populácii pacientov s miernou Alzheimerovou demenciou nemáme dáta NCZI z účtu poistenca k dispozícii [13, 20].

BSC - najlepšia podporná starostlivosť (Best Supportive Care) je definovaná ako terapia, ktorá poskytuje najlepšiu možnú, pre konkrétneho pacienta individuálne optimalizovanú podpornú liečbu s cieľom zmierniť symptómy a zlepšiť kvalitu života [8, 23].

DONE [24, 25, 26, 27, 28, 29] - psychoanaleptiká, liečivá proti demencii, ATC kód: N06DA02. Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie. Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. Liečivo donepezil je dostupné v rôznych liekových formách: Donepezil Viatris, Donepezil Accord, Yasnal, Yasnal Q-Tab, Donesyn.

MEMA [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42] - liečivá proti demencii, ATC kód: N06DX01. Patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisti NMDA-receptorov. Používa sa na liečbu pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa. maximálna denná dávka je 20 mg denne. Aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov, udržiavacia dávka sa dosahuje vzostupnou titráciou o 5 mg týždenne počas prvých 3 týždňov liečby. Liečivo memantín je dostupné vo viacerých liekových formách: **Memantin Mylan, Memantin Stada, Memantine Vipharm, Memantine Grindeks, Ebixa, MANTOMED, MEMAMED, Memantine Accord, Memantin Viatris, Memolan, MORYSA, Nemdatine.**

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory psychostimulanciá a ďalšie psychoanaleptiká používané na liečbu pridružených psychiatrických diagnóz, keďže ich indikácia nesúvisí priamo s liečbou AD a ich použitie odráža manažment komorbidít, nie štandardnú liečbu hodnotenej populácie.

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 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ2	DONA	PLA	860 : 876	ukončená
NCT05738486	TRAILBLAZER-ALZ6	DONA PLA	DONA PLA dexametazón (iné dávkovacie schémy)	208 : 212 : 210 : 213 Štandardná titrácia : Modifikovaná titrácia : Vynechávanie dávok : Dávka podľa C_{max}	Predpokladané ukončenie: 05/2027

DONA – donanemab (dávkovanie v TRAILBLAZER-ALZ2: 700 mg počas prvých troch dávok a následne 1 400 mg pri ďalších dávkach); C_{max} - maximálna plazmatická koncentrácia; PLA – placebo

Zdroj: [20, 43, 44, 45, 46]

4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia TRAILBLAZER-ALZ 2 [20, 43, 44]

Štúdia bola dvojito zaslepená, randomizovaná, multicentrická konfirmačná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť DONA voči PLA u pacientov s včasnou AD. Pacientom bolo umožnené užívať súbežnú symptomatickú liečbu – BSC. Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 1). V ramene intervencie bol pacientom i.v. podávaný DONA počas prvých 3 dávok (cyklov) v dávke 700 mg a frekvencii 1x za 4 týždne (Q4W, z angl. Every 4 Weeks). Následne od 4. dávky pokračovala liečba v udržiavacej dávke 1 400 mg Q4W až do celkového trvania liečby 72 týždňov. Špecifikom dizajnu bol prístup „liečiť do vyčistenia“, pri ktorom boli pacienti v zaslepenom režime prevedení na PLA po dosiahnutí vopred definovaných kritérií pre odstránenie amyloidových plakov potvrdených PET vyšetrením (ak sa v 24. a 52. týždni preukázalo dostatočné odstránenie amyloidových plakov <11 centiloidov pri jednom vyšetrení alebo <25 centiloidov pri dvoch po sebe nasledujúcich vyšetreniach).

Randomizácia účastníkov bola vykonaná v pomere 1 : 1 do dvoch ramien (DONA, N = 860; placebo, N = 876) a bola stratifikovaná podľa východiskovej kategórie tau patológie (nízka/stredná vs. vysoká hladina tau) a miesta zaradenia (výskumné centrum). Takáto populácia bola identifikovaná ako populácia pacientov s úmyslom liečiť (ITT, z angl. Intention-To-Treat). Pri registračnom procese navrhla EMA špecifikovať indikovanú populáciu s cieľom optimalizovať pomer prínosu a rizika. Na žiadosť EMA bola vykonaná konzervatívna post-hoc analýza účinnosti a bezpečnosti, ktorá z populácie štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 vylúčila homozygotov *APOE ε4*, u ktorých bolo identifikované vyššie riziko vedľajších účinkov typu ARIA. Táto subpopulácia (N = 1 447) tvorí 83,4 % z ITT populácie štúdie a jej výsledky sú základom pre registráciu v EÚ a žiadosť o úhradu na Slovensku. **Z toho dôvodu nižšie**

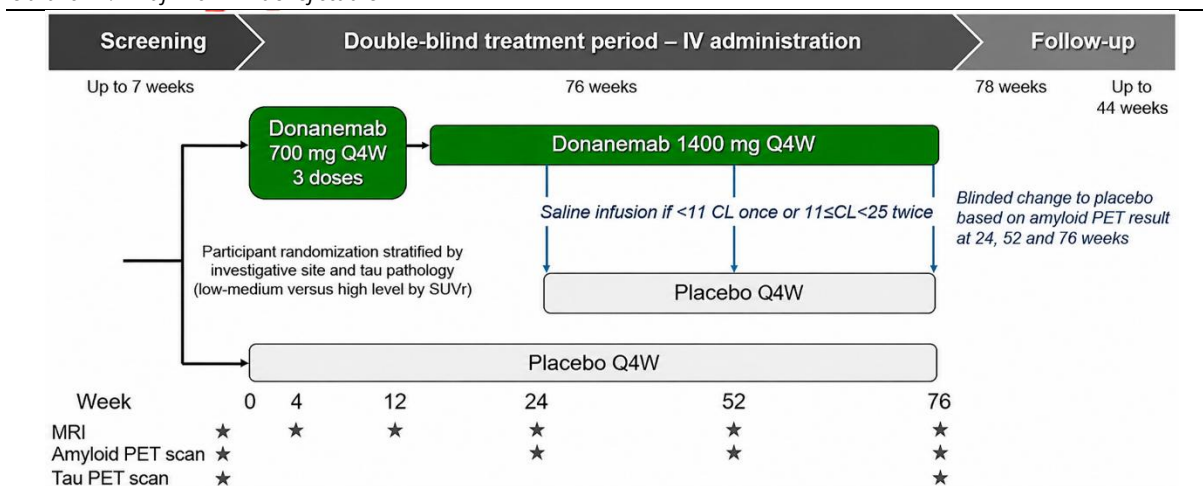
uvádzame výsledky iba pre túto podskupinu pacientov (označovanú DR ako populácia indikovaná v Slovenskej republike (SR)).

Súbežná liečba (symptomatická): V oboch ramenách bolo povolené pokračovať v užívaní schválených symptomatických liekov (AChEI a MEMA), označovaných aj ako BSC. Túto liečbu užívalo približne 60,6 % pacientov v ramene s DONA a 61,4 % v placebo ramene (v populácii ITT), resp. 59,8 % pacientov v ramene s DONA a 61,8 % v placebo ramene v populácii indikovanej v SR.

Dlhodobé predĺženie (LTE, z angl. Long-Term Extension): Po ukončení 76-týždňovej fázy mohli pacienti pokračovať do 78-týždňového otvoreného predĺženia. Pacienti pôvodne v ramene PLA prešli v LTE na liečbu DONA (reprezentujúce oneskorený začiatok liečby). Pacienti pôvodne na DONA pokračovali v liečbe DONA, ak ešte nedosiahli kritériá pre vyčistenie amyloidu. V LTE fáze už nebolo k dispozícii rameno PLA, preto sa na hodnotenie zmien v klinickom hodnotení demencie – súčet bodov škály (CDR-SB, z angl. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) používala externá porovnávacia kohorta z databázy Iniciatívy pre neurozobrazovanie AD (ADNI, z angl. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). ADNI je verejno-súkromné výskumné partnerstvo, ktoré zbiera klinické, zobrazovacie a biomarkerové údaje s cieľom sledovať a lepšie porozumieť progresii AD. Zároveň poskytuje tieto dáta vedeckej komunite [47].

Štúdiu financovala spoločnosť Eli Lilly and Company.

Obrázok 1: Dizajn konfirmačnej štúdie TRAILBLAZER-ALZ2



CL (centiloid); IV (intravenózne); LTE (dlhodobé predĺženie štúdie, z angl. Long-Term Extension); MRI (magnetická rezonancia, z angl. Magnetic Resonance Imaging); PET (pozitronová emisná tomografia, z angl. Positron Emission Tomography); Q4W (každé 4 týždne, z angl. Every 4 Weeks); SUVR (štandardizovaný pomer hodnoty zachytenia, z angl. Standardized Uptake Value Ratio).

Zdroj:[20]

Klinická štúdia TRAILBLAZER-ALZ 6 [20, 46, 45]

je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3b s paralelnými ramenami, zameraná na optimalizáciu bezpečnosti liečby DONA (NCT05738486). Štúdia skúma rôzne dávkovacie režimy DONA a ich vplyv na frekvenciu a závažnosť ARIA-E (zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom - edém) u dospelých s včasnou symptomatickou AD, ako aj charakteristiky účastníkov, ktoré môžu predpovedať riziko vzniku ARIA. Ako kontrola sa používa aktívny komparátor v podobe štandardného dávkovacieho režimu DONA z predchádzajúcej štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2, pričom placebo infúzie sa podávajú iba na zachovanie zaslepenia vzhľadom na rozdielnu frekvenciu dávkovania medzi jednotlivými ramenami štúdie.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 : 1 do štyroch hlavných ramien, ktoré skúmali vplyv rôznych režimov na výskyt nežiaducich účinkov typu ARIA-E a stratifikovaní boli na základe východiskovej hladiny amyloidových plakov a genotypu *APOE ε4*:

1. Štandardná dávka (z angl. Standard Regimen): 700 mg i.v. Q4W počas prvých 3 dávok, následne 1 400 mg Q4W.
2. Vynechaná dávka (z angl. Dose Skipping): 700 mg i.v. ako prvá dávka, vynechanie dávky v 4. týždni, 1 400 mg v 8. týždni a potom 1 400 mg Q4W.
3. Modifikovaná titrácia (z angl. Modified Titration): Postupné zvyšovanie dávky: 350 mg (1. dávka), 700 mg (2. dávka), 1 050 mg (3. dávka) a následne 1 400 mg Q4W (**Poznámka: Tento režim bol na základe výsledkov zaregistrovaný ako oficiálny postup v SPC**).
4. Režim C_{max}: Šesť dávok po 350 mg každé 2 týždne, potom dve dávky po 700 mg každé 2 týždne a následne 1 400 mg Q4W.

Súbežná liečba (symptomatická): V štúdii bolo povolené súbežné užívanie symptomatických liekov (AChEI a/alebo MEMA), ktoré užívalo 32,9 % až 40,4 % pacientov v závislosti od konkrétneho ramena. V neskoršej fáze boli pridané aj ramená skúmajúce predliečbu dexametazónom na zníženie rizika ARIA.

Štúdiu financuje spoločnosť Eli Lilly and Company.

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [20]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Mortalita nebola v predmetnej štúdii hodnotená ako samostatný klinický ukazovateľ.

Morbidita [20, 43, 48]

Integrovaná škála pre hodnotenie Alzheimerovej choroby (iADRS, z angl. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale)

iADRS bola primárnym ukazovateľom v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2. Ide o integrované hodnotenie, ktoré spája kognitívne funkcie a každodenné fungovanie pacienta. Skóre sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 144 bodov, pričom nižšie hodnoty odrážajú horší zdravotný stav. Škála sa skladá z dvoch komponentov: ADAS-Cog13 (kognitívna subškála, rozsah skóre 0 – 85 bodov) a ADCS-iADL (hodnotenie inštrumentálnych aktivít denného života, rozsah skóre 0 – 59 bodov).

Klinicky významná zmena u jednotlivého pacienta (MWPC, z angl. Meaningful Within-Patient change) predstavuje zmenu o 5 bodov u pacientov s AD vo fáze MCI a o 9 bodov u pacientov s miernou Alzheimerovou demenciou. MWPC, označovaná aj ako minimálny klinicky významný rozdiel (MCID, z angl. Minimal Clinically Important Difference), predstavuje prahovú hodnotu zmeny výsledného skóre (či už hláseného pacientom alebo hodnoteného lekárom), nad ktorou pacient alebo lekár považuje zmenu za klinicky významnú.

Škála klinického hodnotenia demencie – súčet bodov (CDR-SB, z angl. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)

CDR-SB je kľúčovým sekundárnym ukazovateľom v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2. Ide o škálu určenú na klinické hodnotenie štádia demencie prostredníctvom semištruktúrovaného rozhovoru s pacientom a jeho partnerom. Hodnotí sa šesť domén: pamäť, orientácia, úsudok a riešenie problémov, spoločenské záležitosti, domácnosť a záľuby a osobná starostlivosť. Celkové skóre sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 18 bodov, pričom vyššie skóre indikuje väčšiu mieru invalidity.

Zmena hodnoty amyloidu oproti východiskovej hodnote v 76. týždni a percento účastníkov dosahujúcich amyloidový clearance v 24. a 76. týždni

Percento účastníkov dosahujúcich amyloidový clearance (<24,1 centiloidov meraných pomocou PET) v 24. a 76. týždni.

Vplyv alternatívnych dávkovacích režimov DONA v porovnaní so štandardným dávkovacím režimom na frekvenciu ARIA-E v 24. týždni (TRAILBLAZER-ALZ6)

ARIA-E bolo zvolené ako hlavný ukazovateľ, pretože väčšina závažných a symptomatických prípadov ARIA sa prejaví ako ARIA-E a ARIA-E je spojená s liečbou a len zriedkavo vzniká spontánne.

Kvalita života [20]

V štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2 nebol posudzovaný vplyv hodnoteného liečiva na kvalitu života pacientov. Výsledky týkajúce sa kvality života z uvedeného dôvodu nereportujeme.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá [48]

Inklúzne kritériá

- Vek 60 až 85 rokov v čase podpisu informovaného súhlasu.
- Postupné a progresívne zhoršovanie pamäti trvajúce najmenej 6 mesiacov, hlásené pacientom alebo informátorom.
- Skóre MMSE 20 až 28 bodov vrátane.
- Splnenie kritérií pozitívneho vyšetrenia tau PET (flortaucipir F18) a amyloid PET (florbetapir F18) podľa centrálneho hodnotenia.
- Prítomnosť študijného partnera poskytujúceho informácie o pacientovi, ktorý je s pacientom v kontakte minimálne 10 hodín týždenne a je schopný zúčastňovať sa študijných návštev alebo byť dostupný telefonicky.
- Dostatočná gramotnosť, zrak a sluch umožňujúce neuropsychologické testovanie podľa posúdenia skúšajúceho.
- Schopnosť a ochota dodržiavať študijný protokol počas celej doby trvania štúdie.
- Stabilná symptomatická liečba Alzheimerovej choroby najmenej 30 dní pred randomizáciou.
- Pacienti museli byť schopní poskytnúť písomný informovaný súhlas.

Exklúzne kritériá

- Prítomnosť iného významného neurologického ochorenia centrálneho nervového systému ako AD.
- Závažné alebo nestabilné interné, neurologické, psychiatrické alebo iné ochorenia, ktoré by mohli ovplyvniť výsledky štúdie, alebo očakávaná dĺžka života kratšia ako 24 mesiacov.
- Anamnéza nádorového ochorenia počas posledných 5 rokov (s výnimkou niektorých nádorov).
- Primárna psychiatrická diagnóza iná ako Alzheimerova choroba, schizofrénia alebo chronické psychotické ochorenie, prípadne aktívne suicidálne správanie.
- Anamnéza poruchy užívania alkoholu alebo drog počas posledných 2 rokov.
- Klinicky významné alergie alebo závažné hypersenzitívne reakcie na lieky.
- Klinicky významné abnormality pri fyzikálnom alebo neurologickom vyšetrení, laboratórnych testoch, EKG alebo vitálnych funkciách, ktoré by mohli ohroziť bezpečnosť pacienta alebo naznačovať inú príčinu demencie.
- Významné patologické nálezy na MRI vrátane ARIA-E, viac ako 4 cerebrálnych mikrohemorágií, viac ako jednej oblasti povrchovej siderózy, makrohemorágie alebo závažného postihnutia bielej hmoty.
- Kontraindikácia MRI alebo PET vyšetrenia. Precitlivosť na použité PET ligandy.
- Nedostatočný venózy prístup.
- Významné abnormality pečeneových parametrov pri skríningu.
- Predchádzajúca liečba anti-amyloidovou imunoterapiou v definovanom časovom intervale pred randomizáciou alebo predchádzajúca aktívna imunizácia proti β -amyloidu.

Opis populácie v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2

Tabuľka 3: Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v SR/EÚ populácii a v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2

Charakteristika	Populácia TRAILBLAZER-ALZ2 indikovaná v Slovenskej republike/EÚ (N=1 447) ^a		Celková populácia TRAILBLAZER-ALZ2 (N=1 736)	
	DONA, n=717	Placebo, n=730	DONA, n=860	Placebo, n= 876
Žena, n (%)	414 (57,7)	426 (58,4)	493 (57,3)	503 (57,4)
Priemerný vek (SD), roky	73,5 (6,2)	73,7 (6,1)	73,0 (6,2)	73,0 (6,2)
Rasa, n (%)				
Kaukazský (biely)	649 (90,6)	669 (91,6)	781 (90,9)	807 (92,1)
Americký Indián alebo pôvodný obyvateľ Aljašky	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)
Ázijský	49 (6,8)	42 (5,8)	57 (6,6)	47 (5,4)
Čierny alebo Afroameričan	16 (2,2)	18 (2,5)	19 (2,2)	21 (2,4)
Hispanka/Latino etnicita (len USA/Portoriko), n (%)	29 (5,6)	33 (6,4)	35 (5,7)	36 (5,7)
Použitie AChE I/memantinu od základnej hodnoty, n (%)	429 (59,8)	451 (61,8)	521 (60,6)	538 (61,4)
Priemerné (SD) základné klinické skóre				
iADRS skóre	104,3 (14,3)	103,6 (14,2)	104,1 (14,3)	103,6 (14,0)
Skóre CDR-SB	4,0 (2,1)	4,0 (2,1)	4,0 (2,1)	3,9 (2,1)
Skóre ADAS-Cog13	28,6 (8,9)	29,1 (9,0)	28,7 (8,8)	29,3 (8,9)
Skóre ADCS-iADL	47,9 (7,9)	47,7 (8,0)	47,8 (7,9)	47,8 (7,8)
Celkové skóre ADCS-ADL	66,4 (8,5)	66,2 (8,6)	66,3 (8,6)	66,4 (8,3)
MMSE ^b skóre	22,5 (3,8)	22,1 (3,9)	22,4 (3,8)	22,2 (3,9)
MMSE, kategória podľa skóre MMSE skríningu, n (%)				
MMSE ≥27	119 (16,6)	119 (16,3)	146 (17,0)	137 (15,7)
MMSE 20–26	597 (83,3)	610 (83,7)	713 (82,9)	738 (84,3)
MMSE <20	1 (0,1)	0 (0,0)	194 (22,8)	218 (25,1)
Skóre CDR-G, n (%)				
0	2 (0,3)	3 (0,4)	2 (0,2)	4 (0,5)
1	422 (59,8)	439 (60,7)	514 (60,8)	532 (61,2)
2	259 (36,7)	260 (36,0)	304 (36,0)	308 (35,4)
3	23 (3,3)	21 (2,9)	25 (3,0)	25 (2,9)
Priemerná (SD) hladina amyloidových plakov pri skríningu, CL ^c	103,6 (34,5)	102,2 (34,3)	103,5 (34,5)	101,6 (34,5)

^a Populácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 s výnimkou homozygotov APOE ε4; ^b Posledné neúplné MMSE pred alebo na začiatku štúdie; ^c Hodnotený PET s 18F-florbetapirom alebo 18F-florbetabenom; AChEI (inhibitor acetylcholinesterázy); ADAS-Cog13 (Alzheimerova škála na hodnotenie ochorenia – 13-bodová kognitívna podškála, z angl. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 13); ADCS-iADL (Alzheimerova kooperatívna štúdia – podškála nástrojových aktivít každodenného života, z angl. Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living); CDR-G (Škála hodnotenia klinickej demencie – globálne skóre, z angl. Clinical Dementia Rating – Global Score); CDR-SB (klinická škála hodnotenia demencie – súčet políčok, z angl. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes); CL (centiloid); iADRS (integrovaná škála hodnotenia Alzheimerovej choroby, z angl. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale); MMSE (Mini-test mentálneho stavu, z angl. Mini-Mental State Examination); SD (štandardná odchýlka, z angl. Standard Deviation).

Zdroj: [20]

4.1.4 Čas analýzy dát

TRAILBLAZER-ALZ 2 [20, 43]

Tabuľka 4: Čas zberu dát v klinickej štúdii TRAILBLAZER-ALZ2 a TRAILBLAZER-ALZ6

Štúdia	Dátum posledného zberu dát	Medián sledovania
TRAILBLAZER – ALZ2	28. apríl 2023	76 týždňov
TRAILBLAZER – ALZ6	3. apríl 2025	76 týždňov

Zdroj: [20]

Primárny ukazovateľ (iADRS) a kľúčové sekundárne ukazovatele boli vyhodnotené v 76. týždni. Niektoré biomarkery (napr. clearance amyloidu) boli vyhodnocované aj v 24. a 52. týždni.

4.2. Výsledky účinnosti

V tejto časti reportujeme výsledky účinnosti pre populáciu indikovanú v SR/EÚ (t. j. randomizovaní účastníci štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 s výnimkou homozygotov APOE ε4), ktorá je relevantná pre navrhované IO a účely tohto hodnotenia. Uvedené výsledky sú z post-hoc analýzy (DCO 28. apríl 2023), ktorú DR vypracoval na žiadosť EMA a prezentoval v rámci FER [20].

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [20]

V rámci hodnotenia klinickej účinnosti nebol ukazovateľ OS zahrnutý medzi vopred definované primárne ani sekundárne ukazovatele, a preto nie je v rámci výsledkov štúdie ďalej popisovaný.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Zmena oproti východiskovej hodnote v iADRS v 76. týždni [20]

V populácii indikovanej pre SR bola LSM zmena oproti východiskovej hodnote v skóre iADRS po 76 týždňoch:

- -10,82 (Štandardná chyba (SE, z angl. Standard Error): 0,58) v ramene s DONA
- -13,47 (SE: 0,59) v ramene s PLA.

Rozdiel medzi ramenami bol 2,65 bodu (95 % CI: 1,04 – 4,26) vyjadrený ako rozdiel v priemeroch zistených metódou najmenších štvorcov (LSM, z angl. Least Squares Means), čo predstavuje 19,6 % spomalenie progresie ochorenia (95 % CI: 7,59 % – 31,69 %; MMRM, p = 0,0013) v prospech DONA (Tabuľka 5, Obrázok 2).

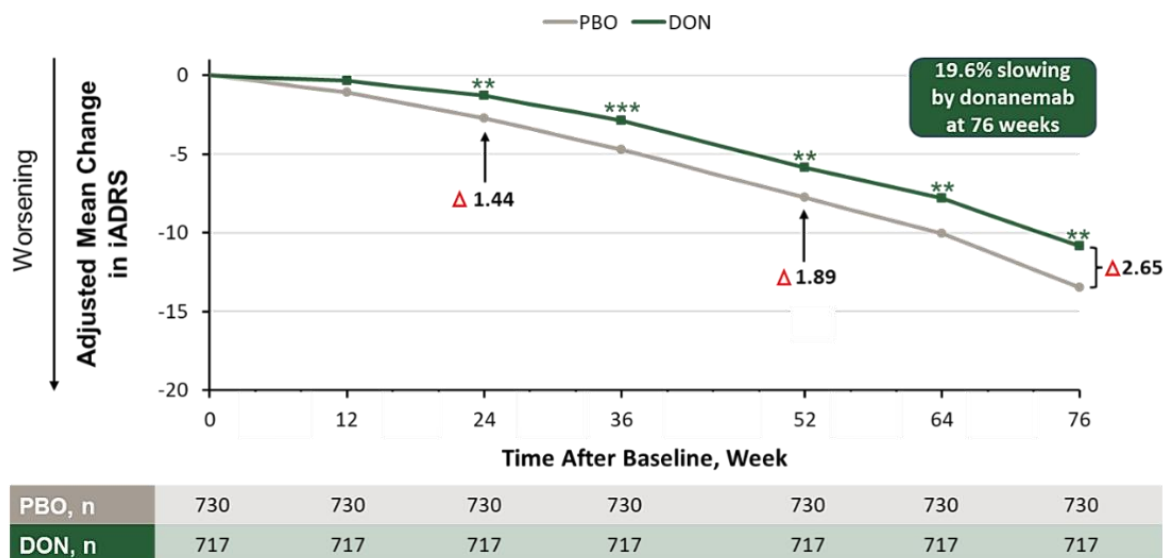
Tabuľka 5: Výsledky klinickej účinnosti v ukazovateli iADRS v 76. týždni v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2

Cieľový parameter ^a	Populácia	Účastníci, n		LSM rozdiel medzi DONA a PLA	Spomalenie klinickej progresie, %	p-hodnota vs. PLA
		DONA	PLA	(95 % CI alebo SE)	(95 % CI)	
Zmena oproti východiskovej hodnote v iADRS v 76. týždni						
Celková študijná populácia		775	824	3,03 (1,60; 4,47)	22,9 (11,96; 33,92)	<0 001
Populácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ ^a		717	730	2,65 (1,04; 4,26)	19,6 (7,59; 31,69)	0,0013

^aPopulácia zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 s výnimkou homozygotov APOE ε4; DONA (donanemab); CI (interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval); SE (štandardná chyba, z angl. Standard Error).

Zdroj: [20]

Obrázok 2: Zmena primárneho parametra iADRS oproti východiskovej hodnote po 76. týždeň v populácii indikovanej v Slovenskej republike/EÚ v štúdi TRAILBLAZER-ALZ2



** $p < 0,01$ v porovnaní s placebom; DON (donanemab); iADRS (integrovaná škála hodnotenia Alzheimerovej choroby, z angl. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale); PBO (placebo).

Zdroj: [20]

Zmena oproti východiskovej hodnote v CDR-SB v 76. týždni [20]

V populácii indikovanej v Slovenskej republike bola LSM zmena oproti východiskovej hodnote v skóre CDR-SB po 76 týždňoch:

- 1,73 (SE: 0,096) v ramene s DONA
- 2,42 (SE: 0,0097) v ramene s PLA,

Rozdiel medzi ramenami bol $-0,69$ (95 % CI: $-0,95$ až $-0,43$), čo bolo spojené so spomalením progresie ochorenia o 28,5 % (95 % CI: 17,44 – 39,51) v porovnaní s PLA, MMRM, $p < 0,0001$. (Tabuľka 6, Obrázok 3).

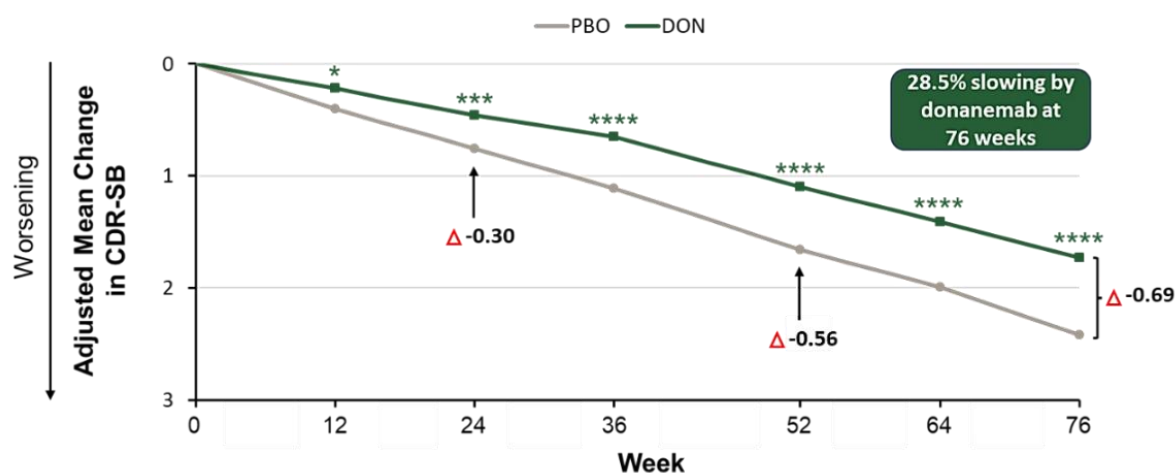
Tabuľka 6: Výsledky klinickej účinnosti v ukazovateli zmeny CDR-SB v 76. týždni v štúdi TRAILBLAZER-ALZ 2

Tabuľka 6: Výsledky klinickej účinnosti v analýze zmeny CDR-SB v 76. týždni podľa populácie						
Cieľový parameter ^a	Populácia	Účastníci, n		LSM rozdiel medzi DONA a PLA	Spomalenie klinickej progresie, %	p-hodnota vs. PLA
		DONA	PLA	(95 % CI alebo SE)	(95 % CI)	
Zmena oproti východiskovej hodnote v CDR-SB v 76. týždni						
Celková študijná populácia		794	838	-0,70 (-0,95; -0,45)	28,9 (18,41; 39,44)	<0 001
Populácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ ^a		717	730	-0,69 (-0,95; -0,43)	28,5 (17,44; 39,51)	<0,0001

^aPopulácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 s výnimkou homozygotov APOE $\epsilon 4$; DONA (donanemab); CI (interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval); SE (štandardná chyba, z angl. Standard Error)

Zdroj: [20]

Obrázok 3: Zmena skóre CDR-SB oproti východiskovej hodnote po týždeň 76 v populácii indikovanej v Slovenskej republike/EÚ v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2



PBO, n	730	730	730	730	730	730	730
DON, n	717	717	717	717	717	717	717

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ v porovnaní s placebom; CDR-SB (klinické hodnotenie demencie – súčet bodov škály, z angl. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes); DON (donanemab); PBO (placebo)

Zdroj: [20]

Zmena hodnoty amyloidu oproti východiskovej hodnote v 76. týždni a percento účastníkov dosahujúcich amyloidový clearance v 24. a 76. týždni [20]

Rozdiel v liečbe medzi ramenom DONA a ramenom PLA pri zmene hladín amyloidu oproti východiskovej hodnote v 76. týždni bol -89,24 CL (Obrázok 4). Podiel účastníkov s úplným clearance amyloidu ($< 24,1$ CL) bol v ramene s DONA 32,5 % v 24. týždni, 69,5 % v 52. týždni a 80,8 % v 76. týždni a 0,2 % v 76. týždni v ramene s PLA (Tabuľka 7, Obrázok 3).

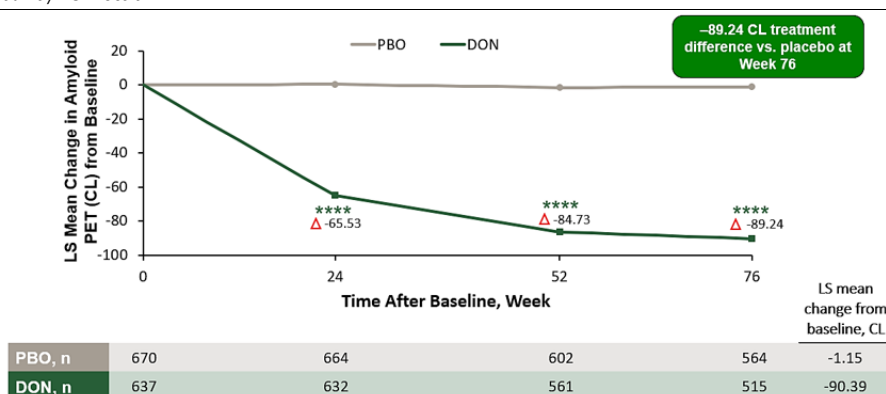
Tabuľka 7: Podiel účastníkov s clearance amyloidu v 76. týždni v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2

Cieľový parameter ^a	Populácia	Účastníci, n		Rozdiel medzi DONA a placebom	Spomalenie klinickej progresie, %	p-hodnota vs. placebo
		DONA	placebo	(95 % CI alebo SE)	(95 % CI)	
Podiel účastníkov s clearance amyloidu ^b v 76. týždni						
Celková študijná populácia		830	857	DONA, 76,4 %; PBO, 0,3 %	–	<0,0001
Populácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ ^a		692 ^c	713 ^c	DONA, 80,8 %; PBO, 0,2 %	–	<0,0001

a - Populácia indikovaná v Slovenskej republike/EÚ zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 s výnimkou homozygotov APOE $\epsilon 4$; b - Odstránenie amyloidových plakov definovaných ako $< 24,1$ CL, čo zodpovedá negatívne vizuálnemu nálezu na amyloidnom PET vyšetrení; c - Nižší počet účastníkov odráža skutočnosť, že do analýzy boli zahrnutí len účastníci s hodnotiteľným PET vyšetrením v 76. týždni, na rozdiel od kognitívnych a funkčných ukazovateľov neboli hodnoty imputované ani modelovo dopočítavané; DONA (donanemab); CI (interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval); SE (štandardná chyba, z angl. Standard Error).

Zdroj: [20]

Obrázok 4: Priemerná zmena hladín amyloidu od východiskovej hodnoty do 76. týždňa v populácii indikované pre Slovenskú republiku/EÚ v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2



$p < 0,0001$ vs. placebo; delta je LS priemerný rozdiel v CL oproti placebo; CL (centiloid); DON (donanemab); LS (metóda najmenších štvorcov, z angl. Least Squares); PET (pozitrónová emisná tomografia, z angl. Positron Emission Tomography); PBO (placebo).

Zdroj: [20]

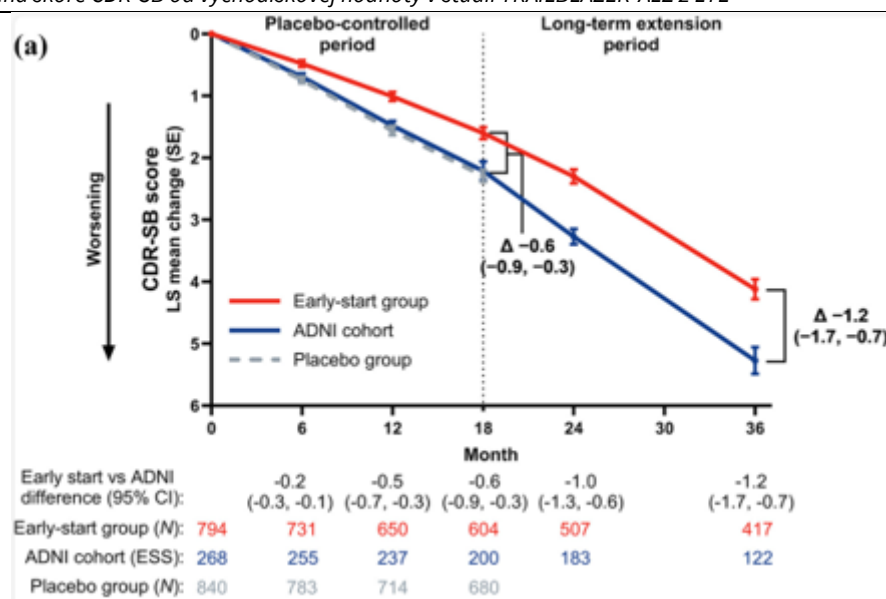
Fáza LTE: Zmena v CDR-SB v 36. mesiaci v porovnaní s externou kontrolnou kohortou ADNI [20]

V populácii pacientov, ktorí začali liečbu na začiatku štúdie, bol v 36. mesiaci pozorovaný LSM rozdiel v skóre CDR-SB medzi DONA a váženou externou kontrolnou kohortou ADNI:

- 1,2 bodu (95 % CI: -1,7 až -0,7)

V porovnaní s výsledkami v 18. mesiaci (-0,6 bodu; 95 % CI: -0,9 až -0,3) bolo pozorované pretrvávanie a prehĺbenie rozdielu v prospech DONA (Obrázok 5).

Obrázok 5: Zmena skóre CDR-SB od východiskovej hodnoty v štúdií TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE



Zdroj: [20]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života nebola v štúdií TRAILBLAZER-ALZ2 sledovaná. DR to odôvodnil tým, že progresívne zhoršovanie kognitívnych funkcií môže limitovať schopnosť pacientov spoľahlivo a konzistentne hodnotiť vlastnú kvalitu života [20].

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Analýza bezpečnosti bola súčasťou klinickej štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 a TRAILBLAZER-ALZ 6 detailne popísanej v kapitole 4.1.1.

Nižšie uvedené výsledky bezpečnosti boli analyzované v subpopulácii indikovanej v SR/EÚ. V tejto subpopulácii boli hodnotené údaje o výskyte ARIA-E a ARIA-H (Zobrazovacie abnormality súvisiac s amyloidom - mikrohemorágie alebo povrchové siderózy). Ich výskyt je charakteristický najmä pre rameno s DONA a súvisí s mechanizmom účinku liečby zameranej na odstraňovanie amyloidových plakov z mozgu. Príslušné výsledky sú uvedené nižšie (Tabuľka 8, Tabuľka 9). Na optimalizáciu bezpečnostného profilu v reálnej praxi sa používajú aj výsledky štúdie TRAILBLAZER-ALZ 6 (DCO 3. apríla 2025), ktoré ukázali, že modifikovaná titrácia dávky znižuje riziko ARIA-E.

Základná charakteristika štúdií [20, 43]

Bezpečnosť DONA bola primárne hodnotená v 76-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 (DCO 28. apríl 2023), ktorí dostali aspoň jednu dávku liečiva alebo placeba, do ktorej bolo v subpopulácii indikovanej v SR/EÚ zahrnutých 1 447 pacientov. Sledovanie bezpečnosti prebiehalo v pravidelných intervaloch pomocou MRI v týždňoch 4, 12, 24, 52 a 76 a kontinuálnym monitorovaním nežiaducich udalostí.

Doplňkové údaje o bezpečnosti a optimalizácii dávkovania poskytla klinická štúdia TRAILBLAZER-ALZ 6. Ide o multicentrickú, randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy 3b, do ktorej bolo randomizovaných 843 pacientov so včasnou symptomatickou AD. Štúdia bola navrhnutá s cieľom vyhodnotiť vplyv štyroch rôznych dávkovacích režimov DONA na výskyt a závažnosť ARIA-E, ktoré sú najčastejšie v prvých šiestich mesiacoch liečby. DCO bol 3. apríl 2025.

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (AE, z angl. adverse event) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [49] akýkoľvek TRAILBLAZER-ALZ 6 (DCO 3. apríla 2025), ktoré ukázali, že modifikovaná titrácia dávky znižuje riziko ARIA-E.

Závažná nežiaduca udalosť (SAE, z angl. serious adverse events) 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 vyústi do úmrtia. AE a SAE hlásia účastníci štúdie (prípadne študijní partneri), pričom ich detegovanie, dokumentovanie a formálne reportovanie zabezpečujú klinickí skúšajúci (investigátori) podľa protokolu. AE sú zbierané od podpisu informovaného súhlasu [43, 48].

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Na hodnotenie intenzity AE sa nepoužívala štandardná klasifikácia podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) so stupňami 1 až 5 [50], ale vlastná trojstupňová klasifikácia definovaná v protokole štúdie [48, str. 93]. Podľa protokolu štúdie boli AE a SAE hodnotené skúšajúcim lekárom podľa intenzity ako mierne, stredne závažné alebo závažné. Mierne udalosti boli definované ako dobre tolerované s minimálnym diskomfortom bez obmedzenia bežných denných aktivít, stredne závažné udalosti spôsobovali diskomfort narúšajúci bežné denné aktivity a závažné udalosti znemožňovali vykonávanie bežných denných aktivít. Označenie „závažná“ (severe) vyjadrovalo intenzitu udalosti a nebolo totožné s klasifikáciou SAE.

Ukončenie liečby v dôsledku AE

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (TEAE, z angl. treatment-emergent AE) [51] boli definované ako udalosti, ktoré sa prvýkrát vyskytli alebo sa zhoršili po začatí liečby. Keďže účastníci po návšteve 21 pokračovali do dlhodobej fázy štúdie (LTE), TEAE pre dvojito zaslepenú fázu boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytli do dňa pred prvou návštevou v LTE alebo do 57 dní po ukončení liečebného obdobia dvojito zaslepenej fázy, podľa toho, ktorá z týchto udalostí nastala skôr.

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (AESI, z angl. AE of special interest) [48] predstavujú špecifické bezpečnostné témy, ktoré sú v rámci tejto štúdie predmetom zvýšenej pozornosti a zahŕňajú okrem iného:

- ARIA-E (zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom - edém)
- ARIA-H (zobrazovacie abnormality súvisiac s amyloidom - mikrohemorágie alebo povrchové siderózy)
- hypersenzitívne reakcie, vrátane reakcií súvisiacich s infúziou a anafylaxie.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Bezpečnostný profil populácie zodpovedajúcej indikačnému obmedzeniu v Slovenskej republike/Európskej únii bol hodnotený na základe výsledkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2. Súhrn celkových bezpečnostných výsledkov je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Medzi najčastejšie a zároveň klinicky najrelevantnejšie nežiaduce udalosti, patria ARIA-E, ktoré možno na MRI pozorovať ako cerebrálny edém a ARIA-H, ktoré zahŕňajú mikrokrvácania a povrchovú siderózu, viď (Tabuľka 9). Udalosti ARIA boli väčšinou asymptomatické a rádiograficky mierne až stredne závažné. Symptomatické a závažné prípady ARIA sa vyskytovali častejšie pri liečbe DONA v porovnaní s placebom a častejšie u homozygotov *APOE* $\epsilon 4$. Medzi najčastejšie príznaky ARIA patrili bolesť hlavy, zmätenosť, závraty a nauzea. Vyššia celková incidencia akéhokoľvek ARIA bola pozorovaná v ramene s DONA v porovnaní s ramenom s placebom (33,0 % vs. 13,5 %). Obmedzenie indikácie v EÚ, ktoré vychádza z rozhodnutia EMA o vylúčení homozygotov *APOE* $\epsilon 4$, je spojené s nižším celkovým výskytom udalostí ARIA [20].

Tabuľka 8: Celkový prehľad AE v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2

	DONA, N = 710	placebo, N = 728
	n (%)	
Úmrtia ^a	13 (1,8)	8 (1,1)
SAE	127 (17,9)	111 (15,2)
Prerušenie štúdie kvôli AE	54 (7,6)	26 (3,6)
Prerušenie liečby kvôli AE	91 (12,8)	28 (3,8)
TEAE	631 (88,9)	592 (81,3)

^a Úmrtia sú tiež zahrnuté ako vážne AE a ukončenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí; AE (nežiaduca udalosť, z angl. Adverse Event); TEAE (nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, z angl. Treatment-Emergent Adverse Event).

Zdroj: [20]

Tabuľka 9: Prehľad výskytu ARIA v populácii indikovanej pre SR/EÚ v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2

	DONA N=710	Placebo N=728
	n (%)	
Celá ARIA		
Akékoľvek ARIA (E a/alebo H)	234 (33,0)	98 (13,5)
Akékoľvek SAE z ARIA	10 (1,4)	0
Úmrtia súvisiace s ARIA/ICH	3 (0,4)	0
ARIA-E		
ARIA-E	146 (20,6)	13 (1,8)
Asymptomatická	106 (14,9)	13 (1,8)
Symptomatická	40 (5,6)	0
SAE ARIA-E	9 (1,3)	0
Rekurentná ARIA-E	35 (4,9)	0
ARIA-H		
ARIA-H	196 (27,6)	89 (12,2)
Asymptomatická	188 (26,5)	87 (12,0)
Symptomatická	8 (1,1)	2 (0,3)
Izolovaná ARIA-H	88 (12,4)	84 (11,5)
Súbežné ARIA-H a ARIA-E ^a	90 (12,7)	3 (0,4)
SAE ARIA-H	2 (0,3)	0
Rekurentná ARIA-H	70 (9,9)	24 (3,3)
ICH > 1 cm	3 (0,4)	2 (0,3)
SAE ICH > 1 cm	1 (0,1)	1 (0,1)

^a ARIA-H a ARIA-E pozorované na tom istom MRI; ARIA-E (ARIA – edém/výpotky, z angl. Amyloid-Related Imaging Abnormalities – Edema/Effusion); ARIA-H (ARIA – krvácanie, z angl. Amyloid-Related Imaging Abnormalities – Hemosiderin); ICH (intracerebrálne krvácanie, z angl. Intracerebral Hemorrhage); MRI (magnetická rezonancia, z angl. Magnetic Resonance Imaging); SAE (závažná nežiaduca udalosť, z angl. Serious Adverse Event); TEAE (nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby, z angl. Treatment-Emergent Adverse Event).

Zdroj: [20]

Výsledky bezpečnosti v modifikovanom titračnom ramene (TRAILBLAZER-ALZ6)

Do 24. týždňa sa ARIA-E vyskytla u 14 % pacientov liečených režimom 350/700/1 050 mg s následným podávaním 1 400 mg každé 4 týždne, zatiaľ čo v skupine s dávkovaním 700/700/700 mg a následne 1 400 mg každé 4 týždne bola zaznamenaná u 24 % pacientov. Tento rozdiel zodpovedá 41 % zníženiu relatívneho rizika výskytu ARIA-E. Modifikované titračné rameno splnilo primárny cieľ (pravdepodobnosť > 80 % dosiahnutia aspoň 20 % relatívneho zníženia rizika – RRR). Odhadované posteriórne relatívne zníženie rizika (RRR) bolo 0,405 (SD: 0,123) a pravdepodobnosť, že RRR je ≥ 20 %, bola 94,1 % [20, 46].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita [20, 43, 47, 52, 53]

Internú validitu štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 považujeme za dostatočnú pre hodnotenie prínosu DONA. Pri hodnotení validity tejto klinickej štúdie sme vychádzali primárne z hodnotenia škótskej HTA agentúry – Škótske konzorcium pre lieky (SMC, z angl. Scottish Medicines Consortium) a nemeckej HTA agentúry – Inštitútu pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (IQWiG, z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Štúdia bola multicentrická, randomizovaná a dvojito zaslepená, napriek tomu boli identifikované viaceré riziká skreslenia a metodické obmedzenia.

- **Zmeny protokolu:** Štúdia bola pôvodne dizajnovaná ako fáza 2 so 500 účastníkmi a primárnym ukazovateľom CDR-SB. Vo februári 2021 (počas prebiehajúceho náboru) bol dizajn zmenený na rozsiahlu konfirmačnú štúdiu fázy 3, pričom sa zvýšil počet účastníkov a primárny ukazovateľ sa zmenil na iADRS. Hoci DR uvádza, že k zmene došlo bez znalosti nezaslepených dát, takéto úpravy počas štúdie môžu zvyšovať neistotu v interpretácii výsledkov.
- **Heterogénna dĺžka liečby pri stratégii „liečiť do vyčistenia“:** Rozdielna dĺžka expozície lieku medzi účastníkmi mohla ovplyvniť interpretáciu liečebného účinku a porovnanie výsledkov medzi pacientmi.
- **Zaslepenie v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2** mohlo byť ovplyvnené infúznymi reakciami a výskytom udalostí ARIA, čo mohlo viesť k skresleniu subjektívne hodnotených výsledkov.
- **Obmedzený klinický prínos:** Hoci DONA dosiahol štatisticky významný efekt, absolútny rozdiel v skóre iADRS bol približne 3 body na škále 0–144. Podľa SMC zostáva neisté, či takto malý rozdiel predstavuje klinicky významný prínos pre pacienta v bežnej praxi. Klinický význam zmien v škálach iADRS aj CDR-SB je preto hodnotený ako obmedzený a nie jednoznačný [52, str.9].
- **Analýza podskupín:** SMC uvádza, že predložené post-hoc analýzy, ktoré vylučovali *ApoE ε4* homozygotov a pacientov užívajúcich antikoagulanty, boli použité na priblíženie populácie najpravdepodobnejších kandidátov liečby v klinickej praxi. Tento prístup vychádza z výsledkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2, kde *ApoE ε4* homozygoti dosahovali nižšiu účinnosť a mali vyššie riziko ARIA, čo viedlo k ich vylúčeniu z marketingovej autorizácie. Štúdia ale nemala dostatočnú štatistickú silu na detekciu rozdielov medzi podskupinami, čo považujeme za zdroj neistoty [52, str. 8].
- **Neúplné údaje o užívaní komparátora:** K dispozícii zo štúdie sú informácie o tom, či pacienti liečbu AChEI/MEMA užívali počas štúdie, chýbajú však údaje o dávkach, zastúpení, kombináciach jednotlivých liečiv. To neumožňuje overiť, či bola liečba vedená v súlade s odporúčaniami SPC.
- Pri ukazovateli podiel účastníkov s clearance amyloidu v 76. týždni nie je z dostupnej dokumentácie zrejmý dôvod nižšieho počtu hodnotených pacientov oproti ostatným ukazovateľom. Zároveň počty pacientov uvedené vo FER nie sú v súlade s údajmi poskytnutými DR v neverejnej časti dokumentácie. Táto nezhoda nebola vysvetlená, čo predstavuje zdroj neistoty pri interpretácii výsledkov tohto ukazovateľa.
- **Validita dlhodobého sledovania (LTE):** Vo fáze LTE absenteuje komparatívne rameno. Porovnanie s externou kohortou ADNI prináša riziká skreslenia z dôvodu rozdielov vo vedení štúdií, čase zberu dát a geografickom pôvode účastníkov. SMC uvádza, že pri pridaní hladiny amyloidu do vyrovnávacieho modelu (propensity score) sa štatistická významnosť rozdielu v CDR-SB stratila, čo sponchybuje robustnosť záverov o dlhodobej účinnosti.
- **Validita štúdie TRAILBLAZER-ALZ6:** Výskyt ARIA a s ním spojený manažment (dočasné prerušenie dávkovania, neplánované MRI vyšetrenia) môže nepriamo indikovať, že pacient je liečený aktívnou látkou, aj napriek formálne zachovanému dvojito zaslepenému dizajnu. Táto situácia predstavuje riziko funkčného odslepenia skúšajúcich lekárov a môže viesť k informačnému skresleniu pri hlásení a interpretácii nežiaducich udalostí.

Externá validita [20, 54, 52]

V kontexte slovenského zdravotného systému identifikujeme viaceré oblasti, kde sa podmienky klinického skúšania štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 líšia od reálnej klinickej praxe na Slovensku. Vzhľadom na tieto rozdiely existujú určité neistoty pri prenose výsledkov štúdie do bežných klinických podmienok, najmä v súvislosti s nárokmi na diagnostickú infraštruktúru, zastúpenia komparátorov a používaním hodnotiacich škál, ktoré nie sú rutinne implementované v praxi.

- **Relevantnosť komparátora a zhoda so štandardnou praxou:** Chýbajúce informácie o zastúpení jednotlivých liečiv v štúdiu sťažujú interpretáciu a hodnotenie prínosu pre slovenskú populáciu.
- **Použitie klinických škál v praxi:** Škály iADRS a CDR-SB sa v bežnej klinickej praxi rutinne nepoužívajú na diagnostiku ani monitorovanie pacientov, čo obmedzuje prenositeľnosť výsledkov štúdie do reálneho klinického manažmentu [55].
- **Dostupnosť a realizovateľnosť diagnostiky vyšetrení v klinickej praxi:** Dizajn štúdie využíval diagnostické postupy, ktoré nemusia byť v reálnej klinickej praxi plne dostupné ani rutinne realizovateľné. Ide najmä o časté MRI vyšetrenia potrebné na monitorovanie ARIA a PET kontroly v presne definovaných intervaloch pri stratégii „liečiť do vyčistenia“. Tieto vyšetrenia nie sú bežne dostupné vo všetkých pracoviskách, kde sa dnes liečia pacienti s AD, čo predstavuje logisticky náročný režim a môže obmedzovať prenositeľnosť výsledkov štúdie do bežnej klinickej praxe.
- **Rozdiely v kognitívnych kritériách (MMSE):** V štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2 boli zaradení pacienti s MMSE v rozsahu 20–28, zatiaľ čo v IO v SR je definovaná populácia s MMSE 22–28. V štúdiu tak mohli byť zahrnutí pacienti s horším kognitívnym stavom oproti populácii v klinickej praxi v SR. Z dostupných charakteristík pacientov nie je zrejmé, aký podiel pacientov mal MMSE 20–21. Zároveň možno predpokladať možné podhodnotenie veľkosti pozorovaného účinku v porovnaní s klinickou praxou.
- **Validita štúdie TRAILBLAZER-ALZ 6:** Štúdia zahŕňala aj homozygotov *ApoE ε4* (cca 10 % účastníkov), u ktorých bol pozorovaný odlišný profil účinnosti a najvyšší prínos modifikovanej titrácie pri znižovaní rizika ARIA-E. Keďže v SR je táto podskupina z liečby DONA vylúčená, výsledky bezpečnosti zo štúdie môžu nadhodnocovať celkové riziko v slovenskej populácii, ktorá pozostáva len z heterozygotov a nenosičov *ApoE ε4*, čím sa znižuje prenositeľnosť bezpečnostných výsledkov do klinickej praxe.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

DONA preukázal štatisticky významný, avšak nie klinicky významný prínos v liečbe pacientov s včasnou symptomatickou AD v porovnaní s PLA na základe výsledkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2. Zároveň bol preukázaný benefit v zredukovaní miery ARIA v prípade nižších dávok DONA (v súlade s SPC) v porovnaní s vyššími dávkami DONA na základe výsledkov štúdie TRAILBLAZER-ALZ 6.

Celkové prežívanie (OS) nebolo vopred definovaným cieľom štúdie a nebolo v štúdiách samostatne hodnotené.

V prípade primárneho ukazovateľa iADRS spomalil DONA v indikovanej populácii pre SR/EÚ progresiu ochorenia o 19,6 % (95 % CI: 7,59 – 31,69; $p = 0,0013$). LSM rozdiel voči PLA bol 2,65 bodu (95 % CI: 1,04 – 4,26) na 144-bodovej škále, čo predstavuje 19,6 % spomalenie progresie ochorenia (95 % CI: 7,59 % – 31,69 %; MMRM, $p = 0,0013$) v prospech DONA. MCID pre škálu iADRS je definované ako pokles o ≥ 5 bodov pri MCI a ≥ 9 bodov pri miernej demencii. Dosiahnutý rozdiel v štúdiu (2,65 bodu) je pod touto hranicou, výsledky preto nepovažujeme za klinicky významné. V prípade sekundárneho ukazovateľa CDR-SB viedla liečba s DONA k spomaleniu progresie o 28,5 % (95 % CI: 17,44 – 39,51; $p < 0,0001$). LSM rozdiel voči placebo predstavoval –0,69 bodu (95 % CI: –0,95 až –0,43) na 18-bodovej škále. MCID pre CDR-SB predstavuje zvýšenie skóre CDR-SB oproti východiskovej hodnote o 1 bod u pacientov s MCI alebo o 2 body u pacientov s miernou demenciou, zatiaľ čo štúdia preukázala rozdiel 0,69 bodu, výsledky preto nepovažujeme za klinicky významné. V populácii pacientov, ktorí začali liečbu na začiatku štúdie, bol v 36. mesiaci pozorovaný upravený LSM rozdiel v skóre CDR-SB medzi DONA a váženou externou kontrolnou kohortou ADNI –1,2 bodu (95 % CI: –1,7 až –0,7). V porovnaní s výsledkami v 18. mesiaci (–0,6 bodu; 95 % CI: –0,9 až –0,3) bolo pozorované pretrvávanie a prehĺbenie rozdielu v prospech DONA. Úplné odstránenie amyloidových plakov ($< 24,1$ centiloidov) dosiahlo v 76. týždni 80,8 % pacientov na DONA oproti 0,2 % na placebo ($p < 0,0001$).

Kvalita života nebola v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2 sledovaná. DR to odôvodnil limitovanou schopnosťou pacientov s progredujúcou AD spoľahlivo hodnotiť kvalitu svojho života.

V analýze bezpečnosti vykazovali pacienti v ramene DONA v porovnaní s ramenom PLA vyššiu mieru AE. V ukazovateli TEAE bola pozorovaná vyššia miera AE v ramene DONA (88,9 % pacientov v ramene DONA v porovnaní s 81,3 % pacientov v ramene PLA). V ukazovateli ARIA-E sa vyskytli udalosti u 20,6 % pacientov ramene s DONA vs. 1,8 % pacientov v ramene PLA a v ukazovateli ARIA-H sa vyskytli udalosti u 27,6 % pacientov v ramene DONA vs.

12,2 % pacientov v ramene PLA. SAE sa vyskytli u 17,9 % pacientov v ramene s DONA vs. 15,2 % pacientov v ramene PLA. Úmrtie bolo zaznamenané u 1,8 % pacientov v ramene s DONA vs. 1,1 % pacientov v ramene PLA. Z dôvodu nežiaducich udalostí ukončilo liečbu 12,8 % pacientov v ramene s DONA vs. 3,8 % pacientov v ramene PLA.

Klinický význam dosiahnutých výsledkov považujeme za neistý. Hoci DONA preukázal štatisticky významné zlepšenie, dosiahnutý LSM rozdiel v skóre iADRS (2,65 bodu) nedosiahol hranicu MCID, čo obmedzuje interpretáciu klinického významu výsledkov. Štúdia je zaťažená neistotou najmä kvôli zásadným zmenám protokolu (prechod z fázy 2 na fázu 3, zmena primárneho cieľa), vylúčeniu *ApoE ε4* homozygotov z populácie a neúplným údajom ohľadom komparátora. Neistý je aj klinický význam spomalenia progresie o 19,6 % podľa iADRS a 28,5 % podľa CDR-SB. NICE uvádza, že podľa EAG európsky konsenzus považuje za klinicky významné spomalenie progresie približne o 30–50 %. Obdobne medzinárodná multidisciplinárna expertná skupina zvolaná Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease (CEOi) odporúča minimálny cieľ účinnosti na úrovni 30 % spomalenia kognitívneho poklesu [54 str. 12-13, 56].

V kontexte externej validity považujeme za zdroje neistoty obmedzenú prenositeľnosť výsledkov do podmienok SR, najmä z dôvodu vysokých požiadaviek na diagnostické a monitorovacie vyšetrenia (PET, časté MRI), ktoré nie sú v slovenskej klinickej praxi rutinne dostupné. Ďalšiu neistotu predstavuje použitie škál iADRS a CDR-SB, ktoré sa v bežnej klinickej praxi na Slovensku štandardne nepoužívajú na monitorovanie pacientov.

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)

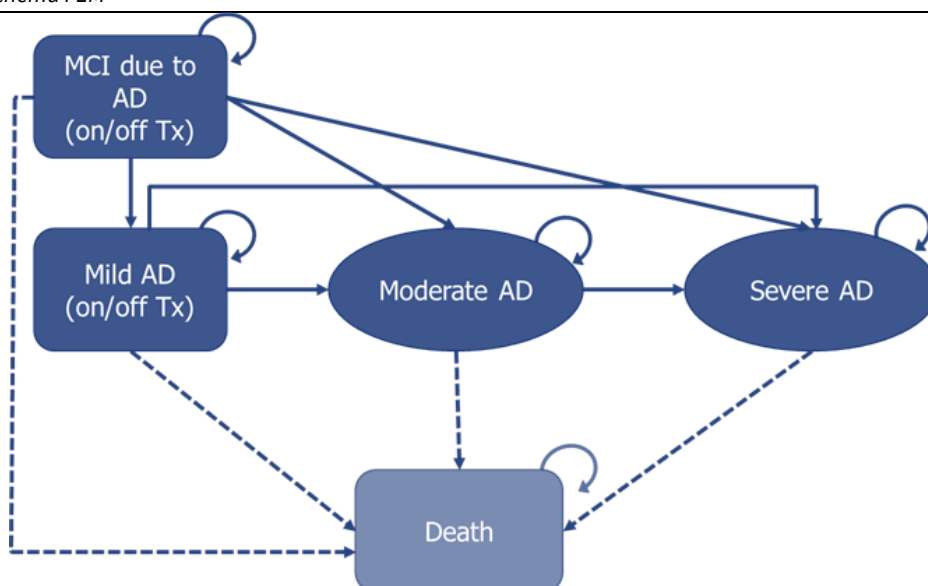
DR dodal výsledky hodnotenia nákladovej efektívnosti prostredníctvom analýzy užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis). Za základný scenár považujeme pôvodne predložený farmakoekonomický model (FEM) založený na škále CDR-SB. Na základe vyžiadania v priebehu hodnotenia DR predložil aj dodatočný farmakoekonomický model (FEM2), v ktorom bola progresia ochorenia a efekt liečby modelovaná aj prostredníctvom primárneho ukazovateľa účinnosti zo štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 – škály iADRS. Nakoľko bol iADRS do modelu implementovaný len čiastočne prostredníctvom úpravy HR, rozsah jeho vplyvu na výsledky modelu zostáva neistý. FEM2 preto nepovažujeme za vhodný základný scenár hodnotenia.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR predložil Markovov kohortový model. FEM rozlišuje 5 vzájomne sa vylučujúcich stavov: MCI, mierna demencia, stredne ťažká demencia, ťažká demencia a smrť. Pacienti do modelu vstupujú v stavoch MCI v dôsledku AD alebo v stave mierna demencia pri AD a sú komunitne liečení. Pri vstupe do modelu DR predpokladá pomer pacientov medzi stavmi MCI v a mierna demencia na základe odhadu odborníkov z Advisory Board 2026. Schému modelu DR uvádza na obrázku nižšie (Obrázok 6). Model obsahuje komparátor BSC. Pacienti, u ktorých dôjde k progresii do stredne ťažkej demencie, liečbu DONA ukončujú v súlade s SPC a pokračujú v sprievodnej symptomatickej liečbe (AChEI, MEMA), ktorá však nespĺňa charakter následnej terapie. DR v základnom scenári predpokladá plný liečebný účinok po dobu 6 rokov a následné 11-ročné lineárne vyprchávanie prínosu. Prechodové pravdepodobnosti v ramene BSC vychádzajú z longitudinálnych údajov databázy NACC/UDS. Zdravotné stavy boli definované podľa hodnôt CDR-SB, pričom MCI zodpovedá hodnotám <4,5, mierna demencia hodnotám 4,5 – 9,0, stredne ťažká demencia hodnotám 9,5 – 15,5 a ťažká demencia hodnotám ≥16. Finálna matica prechodových pravdepodobností v ramene BSC je založená na údajoch NACC a zohľadňuje progresiu medzi štádiami AD, úmrtie a inštitucionalizáciu. Inštitucionalizovaní pacienti zotrvávajú v tomto stave do konca života a progredujú medzi štádiami AD podľa rovnakých prechodových pravdepodobností ako komunitne liečení pacienti. Na modelovanie účinku DONA sa použil HR pre progresiu do klinicky významného zhoršenia odvodený z Coxovej regresnej analýzy v štúdi TRAILBLAZER-ALZ2. Liečebný efekt bol odhadnutý v populácii pacientov vhodných na liečbu, pričom progresia bola definovaná na základe zmeny skóre CDR-SB (klinické zhoršenie, označované aj ako čas do MCID bolo definované ako zvýšenie skóre CDR-SB oproti východiskovej hodnote o 1 bod u pacientov s MCI alebo o 2 body u pacientov s mierou AD). Coxova regresná analýza preukázala, že liečba DONA bola spojená so štatisticky významným znížením rizika progresie, meraného pomocou CDR-SB. Takto stanovený HR bol aplikovaný na prechodové pravdepodobnosti v placebo ramene a predstavoval liečebný efekt DONA. Dáta o účinnosti pochádzajú zo štúdie TRAILBLAZER-ALZ2, dáta o bezpečnosti a dávkovaní zo štúdie TRAILBLAZER-ALZ6. Utility pacientov boli prevzaté zo systematického prehľadu a metaanalýzy Landeiro et al. (2020), pričom utilita pre MCI bola stanovená na základe utility všeobecnej populácie UK, zatiaľ čo utility opatrovateľov vychádzali z dvoch vignette štúdií.

Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 6 mesiacov, čo zodpovedá intervalom PET vyšetrení v pivotnej štúdii. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu [20].

Obrázok 6: Schéma FEM



AD (Alzheimerova choroba, z angl. Alzheimer disease); MCI (ľahké kognitívne postihnutie, z angl. Mild Cognitive Impairment); on/off Tx (stav na liečbe a stav po vysadení liečby, z angl. on treatment / off treatment)

Zdroj: [20]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme typ modelu, komparátor BSC ako add-on liečbu, dĺžku cyklu 6 mesiacov, zapracovanie korekcie na polovicu cyklu, celoživotný časový horizont, použitie diskontácie 5 % pre náklady aj prínosy. Nezistili sme v nich nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme zahrnutie utilít opatrovateľov, nakoľko sa jedná o nastavenie vhodné pre sociálnu perspektívu. Viac v kapitole 5.1.5.

5.1.2 Populácia

Neakceptujeme vstupný vek pacientov nastavený DR. Meníme toto nastavenie na priemerný vek 78,2 roka v súlade s údajmi Inštitútu zdravotníckych analýz (IZA)[57] pre pacientov s AD na Slovensku za obdobie 2019 - 2023. DR prevzal priemerný vek 73,3 roka pre MCI a 73,2 roka pre miernu demenciu pri AD priamo z populácie klinickej štúdie TRAILBLAZER-ALZ2 [20]. Na nesúlad medzi vekom v klinickom skúšaní a realitou v klinickej praxi upozornili aj experti NICE, ktorí uviedli, že priemerný vek v reálnej populácii v Spojenom kráľovstve (UK, z angl. United Kingdom) je približne 83 rokov [54, str. 8-9]. Zmena nastavenia vedie k zvýšeniu ICUR oproti základnému scenáru o 15,2 - tisíc €/QALY.

Neakceptujeme podiel mužov v modelovanej populácii nastavený DR. Meníme toto nastavenie na pomer žien k mužom 2 : 1 na základe epidemiologických údajov IZA a literatúry potvrdzujúcej vyššiu prevalenciu AD u žien, najmä vo vyšších vekových kategóriách. DR vo FER použil zastúpenie mužov 48,2 % pri MCI a 39,9 % pri miernej demencii pri AD, pričom vychádzal z populačných charakteristík pre European Eligible Population zo štúdie TRAILBLAZER-ALZ2, ktoré boli sprístupnené v neverejnej časti podania. Úpravu vykonávame aj napriek jej nízkemu vplyvu na výsledok modelu, a to z dôvodu zabezpečenia konzistentnosti vstupných parametrov s epidemiologickými údajmi IZA, ktoré používame aj na úpravu vekového rozdelenia modelovanej populácie. Zmena nastavenia zastúpenia pohlaví vedie k zníženiu ICUR oproti základnému scenáru o 1,2 - tisíc €/QALY.

Neakceptujeme rozdelenie pacientov medzi zdravotné stavy MCI a mierna demencia pri vstupe do modelu tak, ako ho navrhol DR v rámci slovenskej adaptácie. Meníme toto nastavenie na 20,4 % pre MCI a 79,6 % pre miernu

demenciu v súlade prístupom NICE⁹ a preferovaným základným scenárom EAG [58 str. 22-24]. DR vo svojom návrhu upravil tieto proporcie na základe panelu slovenských odborníkov, ktorí predpokladali, že pri nasadení DONA bude v klinickej praxi zastúpený ■■■ podiel pacientov v štádiu MCI a miernej demencie v pomere ■■■ v porovnaní s pivotnou štúdiou. Toto nastavenie neakceptujeme, keďže predpoklad ■■■ zastúpenia pacientov v štádiu MCI pri zavedení liečby do klinickej praxe nie je v súčasnosti dostatočne podložený dostupnými údajmi o reálnej klinickej praxi. Zároveň, podobne ako uviedol NICE, nebol predložený dôkaz, že začatie liečby DONA v štádiu MCI vedie k vyššej účinnosti v porovnaní so začatím liečby v štádiu miernej demencie pri AD. V súlade so závermi NICE a EAG preto považujeme za vhodnejšie zachovať rozdelenie pacientov odvodené od klinických údajov, ktoré lepšie reflektuje populáciu zaradenú v registračných štúdiách a zabezpečuje konzistentnosť modelových predpokladov. Zvolené nastavenie zároveň považujeme za konzervatívne. Táto zmena nastavenia vedie k zvýšeniu ICUR o 3,5 - tisíc €/QALY.

5.1.3 Klinická účinnosť

Akceptujeme populáciu použitú na odvodenie parametrov klinickej účinnosti, t. j. populáciu pacientov vhodných na liečbu (tzv. European eligible population). Táto populácia sa líši od populácie pre ktorú DR dodal klinický dôkaz (populácia indikovaná pre SR). Populácia použitá v modeli mala v porovnaní s populáciou indikovanou na liečbu v SR a opísanou vo FER o niečo nižší vek a niektoré priaznivejšie charakteristiky. Výsledky analýz klinických štúdií sú pre túto populáciu a populáciu indikovanú pre SR numericky veľmi podobné, preto neočakávame významný vplyv použitia tejto populácie na výsledky modelu.

Neakceptujeme nastavenie miery mortality pripisovanej demencii pri AD navrhnuté DR v žiadosti. Toto nastavenie meníme na hodnoty zo štúdie Crowell et al. (2023) v súlade s prístupom EAG a výborom NICE¹⁰ [58 str. 24 - 27], pričom používame diferencované hodnoty nadmernej mortality podľa štádia ochorenia: HR 1,0 pre MCI, 2,4 pre mierne demenciu pri AD, 3,1 pre stredne ťažkú demenciu pri AD a 6,6 pre ťažkú demenciu pri AD. Nastavenie DR založené na údajoch databázy NACC používa hodnoty 1,79, 1,75 a 3,41 pre zdravotné stavy miernej, stredne ťažkej a ťažkej demencie spôsobenej AD, v uvedenom poradí. Hodnoty neboli akceptované EAG, keďže implikovali vyššiu mieru mortality v miernejšom štádiu ochorenia v porovnaní so závažnejším štádiom.. Zvolený prístup lepšie reflektuje klinický priebeh ochorenia, pri ktorom mortalita narastá s progresiou do závažnejších štádií AD. Zároveň však vedie k modelovaniu dlhšieho celkového prežívania pacientov liečených DONA v porovnaní s BSC, keďže oddialenie progresie do závažnejších štádií je v modeli spojené s nižším rizikom úmrtia. Takto modelovaný prínos v celkovom prežívaní nebol priamo preukázaný v klinických štúdiách DONA a predstavuje výsledok dlhodobej extrapolácie prirodzeného priebehu ochorenia, nie pozorovaný efekt liečby. Napriek tomu tento prístup akceptujeme vzhľadom na stanoviská NICE a Kanadskej agentúry pre lieky (CDA – AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) [59 str. 55 - 58], ktoré pri FE modelovaní obdobne zohľadňujú rastúce riziko mortality so závažnosťou ochorenia a považujú ho z klinického hľadiska za realistickejší. Súčasne však považujeme tento predpoklad za výrazný zdroj neistoty výsledkov, keďže jeho použitie môže viesť k implicitnému priradeniu prínosu v celkovom prežívaní liečbe DONA, ktorý nebol v dostupných klinických dátach jednoznačne preukázaný. Zmena nastavenia miery mortality vedie k zvýšeniu ICUR oproti základnému scenáru o 3,6 - tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou použitie škály CDR-SB ako hlavného ukazovateľa pre modelovanie progresie ochorenia a definíciu hraníc zdravotných stavov. CDR-SB hodnotí kognitívne aj funkčné domény, čím zabezpečuje konzistentnosť medzi klinickými údajmi a štruktúrou modelu. Hoci MMSE lepšie reflektuje bežnú klinickú prax, použitie CDR-SB akceptujeme vzhľadom na jeho validáciu v klinických štúdiách, vhodnosť pre ekonomické modelovanie a skutočnosť, že zdravotné stavy aj účinok liečby sú v modeli definované na základe CDR-SB. CDR-SB zároveň predstavuje ukazovateľ, ktorý je v predloženom modeli najkomplexnejšie implementovaný. Neistota vyplýva zo skutočností, že CDR-SB nebol primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2. Primárnym ukazovateľom bol iADRS, ktorý taktiež zachytáva kombináciu kognitívnych a funkčných schopností pacienta. Na naše vyžiadanie DR predložil analýzu založenú na iADRS (FEM2), ktorá viedla k menej priaznivému výsledku nákladovej efektívnosti s vyšším ICUR (■■■). iADRS však bol do modelu implementovaný len prostredníctvom úpravy HR. Dostupné výsledky preto naznačujú, že použitie primárneho výsledkového

⁹ Hodnotenie NICE aktívne prebieha. Záver komisie sa môže ešte zmeniť.

¹⁰ Hodnotenie NICE aktívne prebieha. Záver komisie sa môže ešte zmeniť.

ukazovateľa by mohlo viesť k vyššiemu ICUR, rozsah tohto vplyvu však nie je možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na neúplné zapracovanie iADRS do modelu. [58 str. 12-16, 60 str. 536-537].

Akceptujeme s neistotou klinickú účinnosť na základe výsledkov z ukazovateľov iADRS a CDR-SB. Hoci DONA preukázal štatisticky významné spomalenie progresie ochorenia o 19,6 % podľa iADRS a o 28,5 % podľa CDR-SB, klinický význam dosiahnutých výsledkov je neistý, keďže LSM rozdiel nedosiahol hranicu MCID ani pri iADRS (2,65 bodu), ani pri CDR-SB (0,69 bodu). Dosiahnuté spomalenie progresie je zároveň nižšie ako približne 30–50 % uvádzaných v európskom konsenze a ako minimálny cieľ účinnosti odporúčaný medzinárodnou multidisciplinárnou expertnou skupinou [54 str. 12-13, 56].

Vyrchovanie prínosu (z angl. waning effect)

Neakceptujeme predpoklady DR o trvaní a vyrchovaní liečebného prínosu DONA (waning effect). Meníme toto nastavenie na 8 cyklov (4 roky) plného účinku a následné 10-cyklové (5-ročné) lineárne vyrchovanie v súlade s revidovaným základným scenárom NICE a EAG. DR predpokladá, že plný liečebný účinok DONA pretrváva 6 rokov od začiatku liečby (18 mesiacov liečby a ďalších 4,5 roka bez poklesu účinku), pričom následne lineárne vyrcháva až do 17. roku od začiatku liečby. EAG svoje nastavenie (8/10 cyklov) zvolila na základe dostupných klinických údajov, ktoré naznačili pretrvávanie účinku po ukončení liečby, pričom zároveň považovala dlhodobé pretrvávanie klinického účinku za neisté. Obdobie 5-ročného vyrchovania účinku bolo založené na dôkazoch naznačujúcich oneskorenú klinickú progresiu pri hladinách amyloidu približne 26 – 50 CL. EAG zároveň uviedla, že dlhodobý účinok zostáva neistý, keďže dostupné údaje nepochádzajú priamo z populácie zodpovedajúcej pacientom modelovaným v ekonomickej analýze. Publikované údaje (van der Kall et al. 2021, Sperling et al. 2024) pochádzali najmä od kognitívne zdravých jedincov, pričom nie je isté, či je pozorovaný priebeh klinickej progresie a vzťah medzi hladinou amyloidu a funkčným poklesom prenosný na pacientov s MCI alebo miernou demenciou pri AD liečených DONA. Priama extrapolácia týchto dát na modelovanú populáciu je preto špekulatívna [61 str. 135 - 138; 62 str. 78, 79, 84; 58 str. 32 - 34]. Zmena nastavenia vedie k zvýšeniu ICUR o 12,7 - tisíc €/QALY.

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

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme zdroje údajov a výber AE zahrnutých do FEM. V modeli však nie sú zohľadnené rekurentné prípady ARIA, hoci opakovaný výskyt tejto udalosti bol pozorovaný v klinických štúdiách. Nezahrnutie rekurentnej ARIA predstavuje zjednodušenie oproti klinickým údajom, pričom vzhľadom na nízku frekvenciu výskytu a limitovaný vplyv na náklady a výsledky liečby má táto úprava zanedbateľný vplyv na výsledný ICUR.

Akceptujeme predpoklad o nulovom výskyte AE v ramene BSC. Hoci v klinickej štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2 boli zaznamenané prípady ARIA aj v PLA ramene, DR tieto udalosti do modelu pre rameno BSC nezahrnul. Toto nastavenie predstavuje metodickú nekonzistentnosť medzi klinickými údajmi a ekonomickým modelom, keďže v štúdii TRAILBLAZER-ALZ 2 boli prípady ARIA zaznamenané aj v ramene PLA. DR však tento prístup správne identifikuje ako konzervatívny, keďže nezahrnutie AE v ramene PLA vedie skôr k podhodnoteniu nákladovej efektívnosti DONA. Vzhľadom na nízky počet týchto AE neočakávame významný vplyv tohto nastavenia na výsledky modelu.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme hodnoty utility pacientov odvodené z metaanalýzy Landeiro et al. (2020). NIHO považuje použitie utilít zo štúdie GERAS za odôvodnené najmä z dôvodu konzistentného použitia UK value setu, ktorý umožňuje odvodiť všetky hodnoty pomocou rovnakej hodnotiacej škály narozdiel od metaanalýzy Landeiro et al., ktorá zahŕňala štúdie využívajúce rôzne hodnotiace škály, čo môže znížovať porovnateľnosť a prenositeľnosť výsledných utilít. GERAS zároveň poskytuje údaje z relatívne veľkej vzorky pacientov (n=1 497) pre všetky relevantné štádiá AD. Štúdia zahŕňala pacientov z Francúzska, Nemecka a Spojeného kráľovstva teda z európskych krajín. Z tohto pohľadu možno údaje z GERAS považovať za relevantné a použiteľné aj pre slovenský model, najmä v prípade absencie slovenských údajov o utilitách pacientov s AD. Za relevantné možno považovať aj použitie proxy - hodnotených utilít od opatrovateľov, najmä pri pokročilejších štádiách ochorenia, keď môže byť schopnosť

pacientov spoľahlivo hodnotiť vlastnú kvalitu života obmedzená. Meníme toto nastavenie na utility zo štúdie GERAS, ktoré boli v rámci hodnotenia NICE reanalyzované tak, aby ich definície zdravotných stavov presne zodpovedali hraniciam skóre MMSE použitým v ekonomickom modeli (t. j. mierna demencia pri AD 20 – 26; stredne ťažká demencia 10 – 19; ťažká demencia < 10). [54 str. 32-34]. DR v modeli používa priemerný vek 78,4 roka na určenie počiatočných utilít. DR modeluje, že pacienti vstupujúci do modelu majú vyššiu utilitu ako nameranú zo štúdie Landeiro et al. (2020), nakoľko pacienti v tejto štúdii mali v priemere 78,4 roka, pričom vek pacientov vstupujúcich do modelu je nastavený samostatne v DR nastavení na 73,2 – 73,3 roka (v nastavení NIHO 78,2 roka). DR nastavuje počiatočnú utilitu pacientov vstupujúcich do modelu tak, aby hodnoty utilít zo štúdie Landeiro et al. (2020) pacienti dosiahli až pri dosiahnutí 78,4 roka (z dôvodu poklesu utilít v dôsledku veku). Ide o menej obvyklé nastavenie v porovnaní s prístupom, pri ktorom sa utility automaticky odvíjajú od veku pacientov pri vstupe do modelu. V našom nastavení je však rozdiel medzi týmito hodnotami minimálny a použitie veku 78,4 roka pre utility prakticky zodpovedá bežnému zapracovaniu poklesu utility v závislosti od veku pacientov. Toto nastavenie preto nemeňte a považujeme ho za primerane reprezentujúce modelovanú populáciu. Zároveň nevykonávame dodatočnú adjustáciu utilít podľa veku pacientov na zdroj utilít. Táto zmena nastavenia vedie k zvýšeniu ICUR o 5,4 - tisíc €/QALY.

Neakceptujeme zahrnutie hodnôt utility opatrovateľov (caregiver utilities) do základného scenára analýzy a v modeli ich vypíname. DR do analýzy zapracoval prínosy v kvalite života opatrovateľov na základe vignette štúdií, pričom v slovenskej adaptácii ich uplatnil na úrovni ■■■ opatrovateľa na pacienta. EAG nahradila utility z vignette štúdií údajmi zo štúdie GERAS, v ktorej boli reportované utility opatrovateľov na základe dotazníku EQ-5D, keďže nepovažovala za dostatočne preukázané, že EQ-5D nedokáže zachytiť relevantné dopady na kvalitu života opatrovateľov a výsledky EQ-5D sú metodicky preferované¹¹ [58 str. 36-41]. Podľa Metodickej príručky pre vykonávanie farmakoekonomického rozboru lieku [63 str. 22] sa pri hodnotení splnenia podmienok nákladovej efektívnosti vychádza z perspektívy VZP, teda z perspektívy platcu na základe §7 zákona 363/2011 Z.z. Zároveň príručka uvádza, že z dôvodu konzistentnosti naprieč hodnoteniami sa v základnom scenári slovenského FER nemá zohľadňovať vplyv na opatrovateľa a DR môže tento vplyv zohľadniť v doplnkovom scenári. Zmena nastavenia vedie k zvýšeniu ICUR o 42,7 - tisíc €/QALY.

Akceptujeme prístup k vekovej úprave hodnôt utility (age-adjustment), pričom uvádzame, že hodnoty použité DR majú nižšiu granularitu pre vyššie vekové kategórie. V slovenských FE hodnoteniach sa štandardne vyžaduje použitie metodiky Ara et Brazier (2011), ktorá citlivejšie a presnejšie zachytáva pokles kvality života súvisiaci s vekom u staršej populácie. Akceptujeme nastavenie DR z dôvodu zanedbateľného dopadu na ICUR.

Akceptujeme nastavenie disutilít spojených AE a podaním liečby.

5.1.6 Náklady

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

Akceptujeme nastavenie zotrvania na liečbe. DR modeloval TOT v súlade s protokolom štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2, kde je maximálna dĺžka liečby stanovená na 18 mesiacov. Model zohľadňuje pozitívne pravidlá ukončenia (dosiahnutie amyloidovej negativity v 6. alebo 12. mesiaci) a negatívne pravidlá (progresia ochorenia alebo AE). V modeli však nie je zohľadnená skutočnosť, že podľa SPC je pri progresii do stredne ťažkej demencie „potrebné zvážiť prerušenie liečby“, čo nepredstavuje striktnú podmienku okamžitého ukončenia liečby v reálnej klinickej praxi. Zároveň evidujeme nesúlad medzi navrhovaným IO, podľa ktorého dochádza k ukončeniu úhrady pri progresii meranej najskôr po 12 mesiacoch, a FEM, ktorý umožňuje diskontinuáciu z dôvodu progresie už po 6 mesiacoch. Takéto nastavenie môže viesť k predčasnému ukončeniu liečby u časti pacientov v modeli a následnému podhodnoteniu celkových nákladov na intervenciu v porovnaní s podmienkami definovanými v IO. Akceptujeme nastavenie DR z dôvodu zanedbateľného dopadu na ICUR.

Náklady na intervenciu a komparátory

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

¹¹ Hodnotenie NICE aktívne prebieha. Záver komisie sa môže ešte zmeniť.

Náklady na následnú liečbu

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

Ostatné náklady

Akceptujeme nastavenie nulových nákladov na inštitucionálnu zdravotnú starostlivosť v základnom scenári. Toto nastavenie považujeme za konzervatívne, nakoľko v ramene PLA sa predpokladá vyšší podiel pacientov v stredne ťažkom a ťažkom stave, ktorí by túto starostlivosť využívali vo väčšej miere, čo by v konečnom dôsledku mohlo DONA zvýhodniť. Nastavenie DR akceptujeme z dôvodu zanedbateľného dopadu na ICUR.

Akceptujeme zahrnutie jednorazových nákladov na terminálnu starostlivosť v závere života. DR v modeli uplatnil vážený náklad na terminálnu starostlivosť (hospic, ADOS, hospitalizácia). V použitom nastavení však identifikujeme nepresnosť pri stanovení jednotkových cien pre hospic a ADOS, ktoré považujeme za podhodnotené, pričom v niektorých prípadoch dosahujú približne polovicu reálnych nákladov. Akceptujeme nastavenie DR z dôvodu zanedbateľného dopadu na ICUR.

Akceptujeme náklady na diagnostiku a monitorovanie. DR uplatnil náklady na MRI, PET a CSF a do FEM zapracoval aj genetické testovanie *ApoE ε4*. V modeli však náklad na genetické testovanie *ApoE ε4* zohľadňuje iba samotné testovanie pacientov s pozitívnym výsledkom, pričom nezohľadňuje náklady na časť pacientov, ktorí podstupia testovanie, ale výsledok bude negatívny (približne 15 % pacientov pri predpoklade, že 85 % pacientov nie je homozygotných pre *ApoE ε4*). Akceptujeme nastavenie DR z dôvodu zanedbateľného dopadu na ICUR.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

FER spĺňal požiadavky definované v metodologickej príručke. Informácie uvedené vo FER boli vo väčšine prípadov zrozumiteľné a zodpovedali nastaveniam použitým vo FEM, pričom niektoré parametre boli v rámci hodnotenia upravené za účelom zvýšenia klinickej plauzibility modelu. V niektorých prípadoch však neboli zdrojové údaje alebo odôvodnenia použitých nastavení dostatočne konzistentne zdokumentované. DR napríklad použil v modeli podiel pacientov podstupujúcich vyšetrenie na clearance amyloidu na úrovni [REDACTED], ktorý vychádzal z prieskumu realizovaného DR. Ako zdroj tohto parametra však uviedol Advisory Board, ktorý pritom poskytoval odlišný odhad vo výške [REDACTED]. Uvedený zdroj preto nekorešponduje s hodnotou aplikovanou v modeli. Model dodaný DR obsahoval makrá a pri zmene nastavení modelu sa prepočítaval automaticky bez potreby manuálneho spúšťania makier. V predloženom modeli však bol identifikovaný technický nedostatok pri manuálnom prepnutí zdroja utilít na GERAS, keď nedochádza k aktualizácii výpočtových hodnôt v príslušných hárkoch modelu.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

DR dodal výsledky hodnotenia nákladovej efektívnosti prostredníctvom analýzy užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis). Za základný scenár považujeme pôvodne dodaný FEM založený na škále CDR-SB. Na základe vyžiadania v priebehu hodnotenia dodal DR aj dodatočný farmakoekonomický model (FEM2), v ktorom bola progresia ochorenia a efekt liečby modelovaný aj prostredníctvom primárneho ukazovateľa účinnosti zo štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 – škály iADRS. Vzhľadom na neúplnú implementáciu iADRS v modeli, ktorá môže ovplyvniť výsledky hodnotenia, FEM2 nepovažujeme za vhodný základný scenár.

Výsledky základného scenára predloženého DR (FEM) sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

	DONA	BSC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
QALY		
QALY pacienta v základnom stave		
<i>Komunitné prostredie</i>		
MCI v dôsledku AD		
Mierna demencia pri AD		
Stredne ťažká demencia pri AD		
Ťažká demencia pri AD		
<i>Inštitucionalizované prostredie</i>		
MCI v dôsledku AD		
Mierna demencia pri AD		
Stredne ťažká demencia pri AD		
Ťažká demencia pri AD		
Zníženie QALY v dôsledku AE		
Celková strata QALY opatrovateľov		
Spolu		
Náklady		
Náklady na liek		
Náklady na podanie a súvisiace náklady		
Náklady na diagnostické vyšetrenia		
Náklady na monitorovanie a detekciu amyloidu		
Náklady na ARIA AE		
Náklady na AE nesúvisiace s ARIA		
Náklady na manažment ochorenia		
Náklady na súbežnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu (celkové náklady)		
DONA vs BSC		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne celkové náklady		
ICUR		55 182 €/QALY
Prahová hodnota		72 043 €/QALY

AD (Alzheimerova choroba, z angl. Alzheimer disease); AE (nežiaduca udalosť, z angl. Adverse Event)
 ARIA (zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom, z angl. Amyloid-Related Imaging Abnormalities); BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care); MCI (ľahké kognitívne postihnutie, z angl. Mild Cognitive Impairment)

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 BSC. 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 hodnoty utility opatrovateľov (- 69,3-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnôt veku (- 26,4-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnoty utility pacientov (- 24,6-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu MCI : mierna demencia pri AD (- 24,1-tisíc €/QALY).
- Zmena vyprchávania účinku liečby (waning effect) (- 23,9-tisíc €/QALY).
- Zmena podielu mužov (+ 1,5-tisíc €/QALY).
- Zmena hodnôt mortality pripisovanej AD (+ 26,0-tisíc €/QALY).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje DONA voči BSC ICUR vo výške **168 449 €/QALY**, pričom prahová hodnota je 48 029 €/QALY. DONA dosahuje klinický prínos voči BSC [REDACTED] pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED]

Aby bol liek Kisunla nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] čo predstavuje zľavu [REDACTED] oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární totožnej s požadovanou úhradou vo výške 821,98 €.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

	DONA	BSC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
QALY		
QALY pacienta v základnom stave		
<i>Komunitné prostredie</i>		
MCI v dôsledku AD		
Mierna demencia pri AD		
Stredne ťažká demencia pri AD		
Ťažká demencia pri AD		
<i>Inštitucionalizované prostredie</i>		
MCI v dôsledku AD		
Mierna demencia pri AD		
Stredne ťažká demencia pri AD		
Ťažká demencia pri AD		
Zníženie QALY v dôsledku AE		
Celková strata QALY opatrovateľov		
Spolu		
Náklady		
Náklady na liek		
Náklady na podanie a súvisiace náklady		
Náklady na diagnostické vyšetrenia		
Náklady na monitorovanie a detekciu amyloidu		
Náklady na ARIA AE		
Náklady na AE nesúvisiace s ARIA		
Náklady na manažment ochorenia		
Náklady na súbežnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu (celkové náklady)		
DONA vs BSC		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne celkové náklady		
ICUR		168 449 €/QALY
Prahová hodnota		48 029 €/QALY

AD (Alzheimerova choroba, z angl. Alzheimer disease); AE (nežiaduca udalosť, z angl. Adverse Event)
 ARIA (zobrazovacie abnormality súvisiace s amyloidom, z angl. Amyloid-Related Imaging Abnormalities); BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care); MCI (ľahké kognitívne postihnutie, z angl. Mild Cognitive Impairment)

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 25 – 35 - tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

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

- významnú neistotu predstavuje modelovanie prínosu v celkovom prežívaní, ktorý nebol v klinických dátach preukázaný,
- modelovanie klinickej účinnosti vychádza zo štatisticky významných výsledkov podľa iADRS a CDR-SB, pričom klinický význam pozorovaného spomalenia progresie je neistý, keďže dosiahnuté rozdiely nedosiahli hranicu MCID a miera spomalenia progresie bola nižšia ako hodnoty uvádzané ako klinicky významné. Použitie týchto výsledkov ako vstupu do modelu preto môže viesť k optimistickému odhadu nákladovej efektívnosti, ak je skutočný klinický prínos liečby nižší, ako predpokladá model
- modelovanie progresie ochorenia a definície zdravotných stavov pomocou škály CDR-SB ako hlavného ukazovateľa, keďže v klinických štúdiách síce ide o validovaný nástroj vhodný pre ekonomické modelovanie a konzistentný so štruktúrou modelu, v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ 2 však nebol použitý ako primárny ukazovateľ účinnosti. V prípade modelovania založeného na primárnom ukazovateli iADRS predložil DR na vyžiadanie NIHO dodatočnú analýzu (FEM2), ktorá viedla k menej priaznivému výsledku nákladovej efektívnosti s vyšším ICUR. Nakoľko bol iADRS do modelu implementovaný len čiastočne prostredníctvom úpravy HR, presný rozsah celkového vplyvu na výsledky zostáva neistý,
- modelovanie utilít podľa zdravotného stavu vychádza z údajov o kvalite života, ktorá nebola v štúdiu TRAILBLAZER-ALZ2 priamo sledovaná, pričom DR absenciu týchto údajov odôvodňuje obmedzenou schopnosťou pacientov s progresívnym kognitívnym deficitom spoľahlivo a konzistentne hodnotiť vlastnú kvalitu života. Výsledok nákladovej efektívnosti je preto v tomto aspekte neistý, keďže utility použité v modeli nepochádzajú priamo z klinickej štúdie

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

- modelovanie rozdelenia pacientov podľa štádia ochorenia pri vstupe do modelu vychádza v základnom scenári z rozdelenia pacientov medzi MCI a miernu demenciu odvodeného z klinických údajov, a nie z pomeru ■■■ navrhovaného DR na základe názoru slovenských odborníkov. Toto nastavenie môže predstavovať konzervatívny predpoklad z pohľadu nákladovej efektívnosti, keďže skutočné zastúpenie pacientov v jednotlivých štádiách ochorenia pri zavedení DONA do slovenskej klinickej praxe nie je v súčasnosti dostatočne známe,
- nezohľadnenie prínosu liečby na kvalitu života opatrovateľov v základnom scenári predstavuje konzervatívny predpoklad z pohľadu celkového spoločenského prínosu liečby. Hoci DR predložil analýzu zahŕňajúcu utility opatrovateľov, v súlade s Metodickou príručkou pre vykonávanie farmakoekonomického rozboru lieku sa v základnom scenári slovenského FER vplyv na opatrovateľa nezohľadňuje. Výsledok nákladovej efektívnosti preto nemusí plne zachytávať potenciálne prínosy liečby na kvalitu života osôb poskytujúcich starostlivosť pacientom s AD.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Neakceptujeme nezahrnutie nákladov na diagnostiku, monitoring liečebnej odpovede (amyloidový clearance) a monitorovanie bezpečnosti (MRI monitorovanie ARIA) do analýzy dopadu na rozpočet (BIA, z angl. Budget Impact Analysis). Meníme toto nastavenie zapracovaním vážených priemerných nákladov na diagnostický balík (MRI, PET, CSF a *ApoE ε4* testovanie) pri vstupe pacienta na liečbu, ako aj nákladov na priebežný MRI monitoring bezpečnosti (výskyt ARIA) a PET monitoring na overenie amyloidového clearance v súlade s protokolom „liečiť do vyčistenia“. Nakoľko predpokladáme, že pacienti na Slovensku budú mať vyšetrenie na overenie amyloidového clearance v 12. mesiaci, aplikujeme tieto náklady pre každého pacienta začínajúceho liečbu až v ďalšom roku a iba pre podiel pacientov, ktorý zotrvať na liečbe 12 mesiacov podľa modelovaného TOT. DR v modeli BIA uplatnil výhradne akvizičné náklady na liek a náklady na podanie. Zavedenie DONA do klinickej praxe si vyžaduje významnú zmenu diagnostického a monitorovacieho procesu. Vzhľadom na rozsah tejto zmeny považujeme za vhodné pri hodnotení zohľadniť aj náklady súvisiace s úpravou klinickej praxe, ktoré predstavujú dodatočný finančný dopad na zdroje verejného zdravotného poistenia (VZP).

Neakceptujeme aplikovanú TOT krivku DR. Nakoľko v nastavení NIHO vo FEM niektoré zmeny ovplyvnili výslednú TOT krivku, aplikujeme hodnoty tejto krivky v súlade s výsledkami FEM v nastavení NIHO aj do modelu dopadu na rozpočet.

Akceptujeme s neistotou výpočet cieľovej populácie v základnom scenári DR, ktorý je založený na expertnom odhade kapacitných možností špecializovaných centier a diagnostických pracovísk. Neistota vyplýva zo skutočnosti, že v prípade hradenej a klinicky prínosnej liečby môže v reálnej praxi dôjsť k rýchlejšiemu rozširovaniu kapacít alebo presmerovaniu diagnostických zdrojov (najmä PET a MRI), čo by viedlo k vyššiemu počtu liečených pacientov, než predpokladá DR. Vzhľadom na túto neistotu predkladáme maximalistický scenár, v ktorom populáciu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) neodvodzujeme od kapacity centier, ale od celkového počtu epidemiologicky identifikovaných pacientov s AD na Slovensku. Vzhľadom na túto neistotu predkladáme maximalistický scenár, v ktorom populáciu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) neodvodzujeme od kapacity centier, ale od epidemiologicky odhadnutej populácie pacientov s AD na Slovensku. Ako východisko používame analýzu IZA (Epidemiológia demencií a Alzheimerovej choroby na Slovensku) z ktorej preberáme počet incidentných a prevalentných pacientov s AD a jeho vývoj pre obdobie rokov 2024 – 2031 na základe digitalizácie IZA. Z celkovej prevalentnej populácie pacientov s AD následne odvodzujeme populáciu potenciálne vhodnú na liečbu DONA postupným uplatnením relevantných kritérií. Do výpočtu zahrňujeme pacientov s včasnými štádiami AD (MCI a mierna AD), pričom ďalej zohľadňujeme zastúpenie pacientov, ktorí nie sú homozygotmi pre alelu *APOE ε4*, a vekové kritérium 60 – 84 rokov. Jednotlivé podiely a filtre vychádzajú z príslušných zdrojov uvedených v tabuľke výpočtu populácie, najmä z analýzy IZA, Yuan et al. (2021), Vasileva-Metodiev et al. (2025) a údajov zo štúdie TRAILBLAZER a Ward et al. (2012). Pri vekovom kritériu vychádzame z údajov IZA, pričom pacienti vo veku 85 rokov a viac nie sú v populácii zahrnutí podľa inklúzy kritérií v štúdiu. Pri genetickom kritériu zohľadňujeme 15 % podiel homozygotov pre *APOE ε4* pre európsku populáciu na základe údajov zo štúdie TRAILBLAZER a Ward et al. (2012). Do cieľovej populácie preto vstupujú heterozygoti a nenosiči alely *APOE ε4*. V maximalistickom scenári zároveň neuplatňujeme obmedzenie vyplývajúce z kapacity špecializovaných centier. Výsledná populácia preto predstavuje odhad potenciálne vhodných pacientov pri predpoklade, že dostupnosť diagnostiky a liečby nebude limitovaná kapacitou centier. Výpočet populácie pre maximalistický scenár a odhadované dopady na rozpočet podľa maximalistického scenára uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 13, Tabuľka 14).

Tabuľka 13: NIHO spracovanie výpočtu cieľovej populácie pacientov pre maximalistický scenár

Riadok	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovanej indikácie	%	Absolútny počet					Zdroj
-	PSVL pacienti odvodenie - rok 2026		2026					
a	Počet všetkých prevalentných pacientov s AD		53 678					[64]
b = % podiel * a	z toho pacienti s včasnými štádiami AD (MCI a mierna demencia pri AD)	64%	34 354					[65]
c = % podiel * b	z toho heterozygoti a nenosiči alely APOE ε4	85%	29 201					[66]
d = % podiel * c	z toho pacienti vo vekovej skupine 60 – 84 rokov	69%	20 149					[64]
	PSVL 2026 - pacienti vhodní na liečbu DONA		20 149					
	PBVL pacienti odvodenie - roky 2027 - 2031		2027	2028	2029	2030	2031	
y	Počet všetkých incidentných pacientov s AD		9 658	10 033	10 350	10 754	11 157	[64]
z = % podiel * y	z toho pacienti s včasnými štádiami AD (MCI a mierna demencia pri AD)	68%	6 538	6 792	7 007	7 280	7 553	[67]
aa = % podiel * z	z toho heterozygoti a nenosiči alely APOE ε4	85%	5 558	5 773	5 956	6 188	6 420	[66]
ab = % podiel * aa	z toho pacienti vo vekovej skupine 60 – 84 rokov	73%	4 057	4 215	4 348	4 518	4 687	[64]
	PBVL - pacienti vhodní na liečbu DONA		4 057	4 215	4 348	4 518	4 687	

AD (Alzheimerova choroba, z angl. Alzheimer disease); ApoE ε4 (apolipoproteínu E ε4); MCI (ľahké kognitívne postihnutie, z angl. Mild Cognitive Impairment)

Zdroj: NIHO spracovanie

Tabuľka 14: Penetrácia trhu a počet pacientov začínajúcich liečbu pre maximalistický scenár v NIHO nastavení

	2027	2028	2029	2030	2031
PSVL	1 – 12	13 – 24	25 – 36	37 – 48	49 – 60
	mesiacov	mesiacov	mesiacov	mesiacov	mesiacov
PSVL – cieľová populácia	20 149 (k 1.1.2027)				
Penetrácia trhu pre PSQL	48%	95%	95%	95%	95%
Počet PSQL začínajúcich liečbu intervenciou	9 571	9 571	0	0	0
PBVL					
PBVL – cieľová populácia	4 057	4 215	4 348	4 518	4 687
Penetrácia trhu pre PBVL	32%	63%	95%	95%	95%
Počet PBVL začínajúcich liečbu intervenciou	1 285	2 669	4 130	4 292	4 452
Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	10 855	12 240	4 130	4 292	4 452

PBVL (populácia pacientov budúcnosti vhodných na liečbu); PSQL (populácia pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu)

Zdroj: NIHO spracovanie

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liečbu liekom Kisunla (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v treťom roku od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov vo výške [REDACTED] € (z toho náklady na liek Kisunla vo výške [REDACTED] € a dodatočné náklady na diagnostiku, MRI monitoring ARIA a PET monitoring clearance vo výške [REDACTED] €). Čistý dopad je v tomto prípade rovnaký ako sumárna úhrada VZP za liek Kisunla. Súčasne sme vypracovali aj maximalistický scenár, ktorý vychádza z konzervatívnejších predpokladov týkajúcich sa počtu liečených pacientov a využívania zdravotnej starostlivosti. V tomto scenári odhadujeme sumárnu úhradu z VZP v treťom roku od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov vo výške [REDACTED] € (z toho náklady na liek Kisunla vo výške [REDACTED] € a dodatočné náklady na diagnostiku, MRI monitoring ARIA a PET monitoring clearance vo výške [REDACTED] €). Čistý dopad je v tomto prípade rovnaký ako sumárna úhrada VZP za liek Kisunla. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s extrémnou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej reálnej veľkosti populácie v skorom štádiu AD na Slovensku a budúcich organizačných kapacít na vykonávanie diagnostiky a monitorovanie liečby. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 15, Tabuľka 16, Tabuľka 17, Tabuľka 18).

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO†, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	2028	2029	2030	2031
Počet začínajúcich pacientov	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Počet pacientov spolu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Predpokladaná spotreba: Kisunla 350 mg con inf 1x20 ml/350 mg	3 518	17 302	23 014	24 758	25 160
Náklady na liek Kisunla pri požadovanej úhrade (822 €)	2 892 077 €	14 221 930 €	18 916 744 €	20 350 963 €	20 681 117 €
Náklady na liek Kisunla pri nákladovo efektívnej úhrade ([REDACTED] €)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na podanie, diagnostiku, monitorovanie liečby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na nahrádzanú liečbu BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Predpokladaný dátum vstupu 1.6.2027. †Uvedený dopad na rozpočet predstavuje úpravu odhadu predloženého DR so zohľadnením nákladov na podanie liečby, diagnostiku a monitorovanie liečby. BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care)

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

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO†, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov			
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia			
Počet pacientov spolu			
Predpokladaná spotreba: Kisunla 350 mg con inf 1x20 ml/350 mg	9 271	20 861	23 887
Náklady na liek Kisunla pri požadovanej úhrade (822 €)	7 620 881 €	17 146 950 €	19 634 838 €
Náklady na liek Kisunla pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na podanie, diagnostiku, monitorovanie liečby	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu BSC	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

†Uvedený dopad na rozpočet predstavuje úpravu odhadu predloženého DR so zohľadnením nákladov na podanie liečby, diagnostiku a monitorovanie liečby. BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care)

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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa maximalistického scenára NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	2028	2029	2030	2031
Počet začínajúcich pacientov	6 332	10 861	7 551	3 955	4 106
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	4936	9914	6781	3606
Počet pacientov spolu	6 332	15 797	17 465	10 736	7 712
Predpokladaná spotreba: Kisunla 350 mg con inf 1x20 ml/350 mg	76 387	377 743	445 073	239 482	179 801
Náklady na liek Kisunla pri požadovanej úhrade (822 €)	62 788 884 €	310 496 803 €	365 841 297 €	196 849 344 €	147 792 448 €
Náklady na liek Kisunla pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na podanie, diagnostiku, monitorovanie liečby	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu BSC	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Predpokladaný dátum vstupu 1.6.2027. BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care)

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

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa maximalistického scenára NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	10 855	12 240	4 130
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	7331	10219
Počet pacientov spolu	10 855	19 571	14 350
Predpokladaná spotreba: Kisunla 350 mg con inf 1x20 ml/350 mg	201 288	458 440	360 028
Náklady na liek Kisunla pri požadovanej úhrade (822 €)	165 454 312 €	376 828 621 €	295 935 592 €
Náklady na liek Kisunla pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na podanie, diagnostiku, monitorovanie liečby	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu BSC	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

BSC (najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care)

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)

Výsledky klinickej štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2 preukázali štatisticky významný prínos pridania DONA k BSC, avšak klinický prínos zostáva neistý. Pozorované spomalenie progresie ochorenia môže potenciálne oddialiť stratu sebestačnosti a znížiť záťaž pre opatrovateľov. Na úrovni kvality života nebol preukázaný rozdiel medzi skupinami. Liečba je spojená so zvýšeným výskytom ARIA a vyžaduje intenzívny monitoring (MRI, PET), ktorý nie je v bežnej klinickej praxi na Slovensku štandardne dostupný vo všetkých pracoviskách na liečbu AD, čo obmedzuje jej implementáciu. Ďalšie otázky sa týkajú etických aspektov informovaného súhlasu, genetického testovania a komunikácie prínosov a rizík u pacientov s kognitívnym deficitom [13, 52].

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

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

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

Pred začiatkom liečby je potrebná potvrdená amyloidová patológia (PET alebo CSF) a genotypizácia *ApoE ε4*, pričom liečba je kontraindikovaná u homozygotov *ApoE ε4*. Monitorovanie zahŕňa opakované MRI vyšetrenia v presne stanovených intervaloch (pred 2., 3., 4. a 7. infúziou a podľa klinickej potreby) a u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik ARIA, ako sú heterozygoti *ApoE ε4*, a/alebo u pacientov s predchádzajúcim výskytom ARIA v skoršej fáze liečby, sa má vykonať dodatočné MRI po jednom roku liečby. Ďalej sú indikované kontrolné PET vyšetrenia s cieľom posúdenia efektu liečby. Podávanie prebieha iv každé 4 týždne zdravotníckym pracovníkom. Pracoviská musia byť vybavené a personál vyškolený na manažment anafylaxie a ARIA, pacienti musia obdržať kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách DONA [13].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečba vyžaduje, aby ju inicioval a monitoroval špecializovaný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe AD a aby prebiehala v rámci multidisciplinárneho tímu vyškoleného v rozpoznávaní a manažmente ARIA a infúzných reakcií. Každý pacient musí byť zaradený do programu kontrolovaného prístupu (CAP), ktorý zabezpečuje splnenie prísnych indikačných kritérií. CAP umožňuje predbežný výber centier, ktoré spĺňajú požadované kritéria predpisujúcich lekárov, schopných posúdiť spôsobilosť na DONA, prístup k validovanej metóde na hodnotenie patológie amyloidu mozgu, prístup k IV infúziám, prístup k MRI na monitorovanie ARIA a prístup k testom *ApoE ε4*. V podmienkach SR podlieha hradená liečba navyše predchádzajúcemu súhlasu ZP a môže sa indikovať len na vopred určených špecializovaných pracoviskách, ktoré zahŕňajú vybrané univerzitné a fakultné nemocnice či špecializované ústavy. Kritériá spôsobilosti na začatie liečby zahŕňajú klinickú diagnózu MCI alebo miernej demencie spôsobenej AD, pričom nevyhnutnosťou je potvrdenie amyloidovej patológie pomocou validovanej metódy. Pacient musí absolvovať genetické testovanie na status *ApoE ε4*, nakoľko liečba je indikovaná len pre heterozygotov alebo nenosičov tohto génu a u homozygotov je kontraindikovaná. Pre účely úhrady v SR je stanovená hraničná hodnota kognitívneho výkonu na škále MMSE 22 a vyššie. Pred začatím je tiež povinné vyšetrenie MRI mozgu (nie staršie ako 6 mesiacov) na vylúčenie kontraindikácií, ako sú predchádzajúce krvácania, povrchová sideróza alebo prítomnosť viac ako štyroch mikrokrvácaní. O ukončení liečby rozhoduje lekár na základe dosiahnutia liečebného cieľa, progresie ochorenia alebo bezpečnostných rizík. Liečba sa má predčasne ukončiť v režime „liečiť do vyčistenia“, ak kontrolné vyšetrenie PET v 6. alebo 12. mesiaci potvrdí vymiznutie amyloidových plakov, pričom celková dĺžka liečby nesmie presiahnuť 18 mesiacov. Negatívnym kritériom pre ukončenie liečby je progresia do stredne ťažkého štádia ochorenia. Liečba DONA sa má ukončiť po opakovaných klinicky symptomatických alebo rádiologicky stredne závažných až závažných udalostiach ARIA [13, 68].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacienti s včasným štádiom AD očakávajú najmä spomalenie progresie ochorenia, zachovanie samostatnosti a predĺženie obdobia kvalitného života. Dôležitým prínosom je možnosť dlhšie vykonávať bežné denné činnosti a získať viac času na plánovanie budúcnosti. Pozitívny vplyv sa očakáva aj na psychickú pohodu pacientov a ich rodín

a na zníženie záťaže opatrovateľov. DONA je vnímaný ako nádejná liečba, ktorá môže ovplyvniť priebeh ochorenia, na rozdiel od súčasných symptomatických terapií. Pacienti a ich rodiny však zároveň vyjadrujú obavy z možných nežiaducich účinkov a potreby pravidelného monitorovania bezpečnosti liečby [52].

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Prístup k DONA je obmedzený na špecifickú skupinu dospelých pacientov s AD. Liečba nie je určená pre pediatrickú populáciu ani pre pacientov s Downovým syndrómom. Dostupnosť technológie je ďalej limitovaná genetickým profilom (homozygoti *ApoE ε4*) a prítomnosťou určitých klinických stavov alebo nálezov na MRI, ktoré zvyšujú riziko AE. Rovnosť prístupu môžu ovplyvňovať aj geografické a technické faktory. Podávanie liečby je sústredené do špecializovaných centier s potrebnou infraštruktúrou a multidisciplinárnym tímom. Nevyhnutnosť opakovaných MRI vyšetrení a dostupnosti PET vyšetrenia alebo analýzy CSF môže znervyhodniť pacientov z regiónov s horšou dostupnosťou špecializovanej diagnostiky. Prístup k liečbe je zároveň obmedzený u osôb, ktoré nemôžu absolvovať MRI vyšetrenie [13].

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

V porovnaní s doterajšou liečbou predstavuje DONA terapiu modifikujúcu ochorenie, ktorá sa zameriava na ovplyvnenie jeho prirodzeného priebehu prostredníctvom odstraňovania amyloidových plakov. Podľa patientskych organizácií uvedených v hodnotení SMC je najdôležitejším prínosom liečby získanie dodatočného času, počas ktorého si pacienti môžu dlhšie zachovať samostatnosť a schopnosť plánovať svoju budúcnosť. Hoci klinické výsledky naznačujú spomalenie progresie ochorenia, zostáva neisté, do akej miery sa tento efekt premietne do reálneho zlepšenia každodenného fungovania a kvality života v bežnej klinickej praxi [52].

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Komunikácia pri liečbe DONA musí byť komplexná a zrozumiteľná, keďže ide o liečbu s vysokými nárokmi na bezpečnosť, monitorovanie a spoluprácu pacienta. Pacient musí byť informovaný, že liečbu vedie skúsený špecialista na AD v centrách s prístupom k MRI a že terapia prebieha pod dohľadom multidisciplinárneho tímu schopného manažovať ARIA a reakcie na infúziu. Kľúčovou súčasťou komunikácie je vysvetlenie rizika ARIA, jej príznakov a potreby okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci. Pacienti musia byť zároveň informovaní o nutnosti pravidelných infúzií a plánovaných MRI vyšetrení v rámci bezpečnostného monitorovania. Dôležitou súčasťou edukácie je aj karta pacienta, ktorá obsahuje základné bezpečnostné informácie, kontakty na lekára a opatrovateľa a inštrukcie pre núdzové situácie. Pacient ju musí mať neustále pri sebe a ukazovať všetkým zdravotníckym pracovníkom. Do liečby je zapojený multidisciplinárny tím, preto je nevyhnutná koordinovaná komunikácia medzi viacerými zdravotníckymi pracovníkmi, aby sa predišlo nejednotným informáciám [13, 68].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

DONA je určený pre pacientov s MCI alebo miernou demenciou pri AD, teda pre skupinu pacientov, ktorí sú už zo svojej podstaty zraniteľní z dôvodu progresívneho zhoršovania kognitívnych funkcií, pamäti a schopnosti rozhodovania. Z tohto dôvodu je nevyhnutné, aby boli pred začiatkom liečby a genetického testovania (*ApoE ε4*) adekvátne poučení a poskytli informovaný súhlas. Vzhľadom na kognitívne postihnutie cieľovej populácie je zároveň kľúčové zapojenie opatrovateľov do rozhodovacieho procesu a dôsledné vysvetlenie prínosov a rizík liečby aj im. Významne rizikovou skupinu tvoria pacienti s genetickou predispozíciou *ApoE ε4*, najmä homozygoti, u ktorých je liečba kontraindikovaná pre vysoké riziko závažných ARIA a nižšiu účinnosť. Zvýšené riziko sa týka aj heterozygotov, kde je potrebná zvýšená opatrnosť [13].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] Wolk D, Dickerson B. Clinical Features and Diagnosis of Alzheimer Disease. Uptodate.com. Published 2020. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease>
- [2] Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease . Uptodate.com. Published 2026. Accessed June 2, 2026. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3&searchCorrelationId=ebc2781f-4330-4dc6-98b5-33484533ce3e&searchCorrelationTerm=alzheimer
- [3] André M, Barbora Gaštanová M, Kopániová M, Gmitterová K. Význam Vyšetrenia Likvoru Pri Vybraných Neurodegeneratívnych Ochoreníach. Accessed June 2, 2026. https://www.solen.sk/storage/file/article/NEU_1_26_final%20%E2%80%93Andre.pdf
- [4] Demencia pri Alzheimerovej chorobe. www.health.gov.sk. Published January 15, 2020. Accessed June 2, 2026. <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [5] NICE. Dementia: assessment, Management and Support for People Living with Dementia and Their Carers | Guidance | NICE. Nice.org.uk. Published June 20, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>
- [6] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Neurology. 2018;90(3):126-135. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004826>
- [7] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Mierna kognitívna porucha: Štandardný diagnostický a terapeutický postup č. 115. Bratislava: Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky; 2020. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-12-2020/Mierna-kognitivna-porucha.pdf>
- [8] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. European Journal of Neurology. 2010;17(10):1236-1248. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x>
- [9] Taylor DM, Thomas, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. Wiley-Blackwell; 2019.
- [10] Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12(1):2-32. doi:<https://doi.org/10.3109/15622975.2010.538083>
- [11] Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. PSYCHIATRIE. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Accessed June 28, 2026. https://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf
- [12] Mierna kognitívna porucha. www.health.gov.sk. Published January 15, 2020. Accessed June 2, 2026. <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [13] SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Accessed June 3, 2026. https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kisunla-epar-product-information_sk.pdf
- [14] Kisunla | European Medicines Agency (EMA). Published March 28, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>
- [15] VŠZP. Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie | VŠZP. VŠZP. Published 2024. Accessed May 6, 2026. <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [16] Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov. Union.sk. Published February 25, 2025. Accessed May 6, 2026. <https://www.union.sk/uhrada-registrovani-ekategorizovani-ekov/>
- [17] Dôvera zdravotná poisťovňa, a.s. dovera.sk. Predchádzajúci súhlas. Published 2026. Accessed May 6, 2026. <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [18] VŠZP; Centrálné nakupované lieky. Dostupné 6/2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/>
- [19] Spotreba humánných liekov v SR za 3. štvrťrok 2025, Spotreba humánných liekov v SR za 4. štvrťrok 2025. www.nczisk.sk. Accessed June 18, 2026. https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potraviny_SR/Pages/Datasety-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx

- [20] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Kisunla a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39353 – typ A1N –Kisunla (donanemab). Dostupné 3.6.2026 z: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39353. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [21] DR. Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku. ID 39353 – typ A1N –Kisunla (donanemab). Dostupné 3.6.2026 z: kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39353. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [22] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR za rok 2023; Dostupné 06/2026 z https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [23] Justification for the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII -Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB v Donanemab (Early Alzheimer's Disease) of 16 April 2026. Accessed June 9, 2026. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12549/2026-04-16_AM-RL-XII_Donanemab_D-1254_TrG_EN.pdf
- [24] Donepezil Viatris 10 mg orodispergovateľné tablety 88952 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2025. Accessed June 9, 2026. <https://www.sukl.sk/donepezil-viatris-10-mg-orodispergovatelne-tablety-88952-1>
- [25] Donepezil Accord 5 mg filmom obalené tablety 22767 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2024. Accessed June 9, 2026. <https://www.sukl.sk/donepezil-accord-5-mg-filmom-obalene-tablety-22767-1>
- [26] Yasnal 10 mg 09319 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2023. Accessed June 9, 2026. <https://www.sukl.sk/yasnal-10-mg-09319>
- [27] Yasnal Q- Tab 5 mg 04980 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2023. Accessed June 9, 2026. <https://www.sukl.sk/yasnal-q-tab-5-mg-04980>
- [28] Donesyn 10 mg 47797 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2022. Accessed June 9, 2026. <https://www.sukl.sk/donesyn-10-mg-47797-1>
- [29] Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2026 – 30.4.2026. <https://health.gov.sk>. Accessed June 11, 2026. <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202604>
- [30] PRÍLOHA I SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Memantin Mylan. Accessed June 15, 2026. https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/memantine-mylan-epar-product-information_sk.pdf
- [31] Memantin Stada 20 mg filmom obalené tablety 7675A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2022. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memantin-stada-20-mg-filmom-obalene-tablety-7675a>
- [32] Memantine Vipha 10 mg 8173A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2018. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memantine-vipha-10-mg-8173a>
- [33] Memantine Grindeks 10 mg filmom obalené tablety 7074D | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2021. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memantine-grindeks-10-mg-filmom-obalene-tablety-7074d>
- [34] Ebixa 20 mg 51185 | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2026. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/ebixa-20-mg-51185-1>
- [35] MANTOMED 10 mg 2834B | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2023. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/mantomed-10-mg-2834b>
- [36] MEMAMED 10 mg 4675A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2019. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memamed-10-mg-4675a>
- [37] Marixino 10 mg filmom obalené tablety 5294A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2018. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/marixino-10-mg-filmom-obalene-tablety-5294a>
- [38] Memantine Accord 10 mg filmom obalené tablety 8424A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2018. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memantine-accord-10-mg-filmom-obalene-tablety-8424a>
- [39] Memantin Viatris 10 mg/ml perorálny roztok 7585A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2025. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memantin-viatris-10-mg-ml-peroralny-roztok-7585a>
- [40] Memolan 10 mg filmom obalené tablety 7854A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2018. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/memolan-10-mg-filmom-obalene-tablety-7854a>

- [41] MORYSA 20 mg filmom obalené tablety 1001B | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2024. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/morysa-20-mg-filmom-obalene-tablety-1001b>
- [42] Nemdatine 20 mg filmom obalené tablety 5273A | Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sukl.sk. Published 2022. Accessed June 15, 2026. <https://www.sukl.sk/nemdatine-20-mg-filmom-obalene-tablety-5273a>
- [43] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6). doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
- [44] A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). Clinicaltrials.gov. Published 2026. Accessed June 15, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511?tab=study>
- [45] Wang H, Nery ESM, Ardayio P, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. The journal of prevention of Alzheimer's disease. Published online May 2025:100266. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100266>
- [46] A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6). Clinicaltrials.gov. Published 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738486>
- [47] Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. Published online December 1, 2025:100446. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100446>
- [48] IST-MC-AACI Protocol Amendment (E) Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease NCT04437511.; 2022. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/11/NCT04437511/Prot_000.pdf
- [49] Official Journal of the European Union, L 158, 27 May 2014 (OJ L 158 27.05.2014,)
- [50] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [51] Supplement 2. Statistical analysis plan. jamanetwork.com. Accessed June 19, 2026. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>
- [52] SMC2871 Donanemab Concentrate for Solution for Infusion (Kisunla®). Detailed advice.; 2026. Accessed June 22, 2026. <https://scottishmedicines.org.uk/media/9787/donanemab-kisunla-final-jan-2026-for-website.pdf>
- [53] Justification for the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII -Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB v Donanemab (Early Alzheimer's Disease) of 16 April 2026. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12549/2026-04-16_AM-RL-XII_Donanemab_D-1254_TrG_EN.pdf
- [54] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease (ID6222): Final draft guidance. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11221/documents/674>
- [55] Hanisková T. Zlepšene diagnostiky demencie v primárnej praxi. Published 2006. Accessed July 1, 2026. <https://www.solen.sk/storage/file/article/Haniskova.pdf>
- [56] Cummings JL, Agadjanyan MG, Barry M, et al. Target product profiles for treatments to delay or prevent symptomatic Alzheimer's disease. Nature MedicinePublished online April 3, 2026. doi:10.1038/s41591-026-04305-w
- [57] Inštitút zdravotných analýz. Epidemiológia demencie a Alzheimerovej choroby. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Published n.d. Accessed July 29, 2026. https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/IZA/epi_dem_ad.pdf
- [58] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease (GID-TA11221): Draft guidance consultation. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 03/2026. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11221/documents/html-content-13>
- [59] Reimbursement Review Donanemab (Kisunla). [https://www.cda-amc.ca/September 2026](https://www.cda-amc.ca/September%2026). Accessed September 18, 2026. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0929_Kisunla_Draft_Main_Report.pdf

- [60] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease (ID6222): Committee papers. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11221/documents/committee-papers>
- [61] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease (ID6222): Committee papers 2. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. Accessed July 30, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11221/documents/committee-papers>
- [62] National Institute for Health and Care Excellence. Donanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID6222]: Committee papers 3. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. Accessed July 30, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11221/documents/committee-papers-3>
- [63] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. <https://www.health.gov.sk/>. Accessed September 17, 2026. https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- [64] Inštitút zdravotných analýz. (n.d.). Epidemiológia demencie a Alzheimerovej choroby. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/IZA/epi_dem_ad.pdf
- [65] Yuan J, Maserejian N, Liu Y, Devine S, Gillis C, Massaro J, Au R. Severity Distribution of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(2):807-817. doi: 10.3233/JAD-200786. PMID: 33361590.
- [66] Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE ε4/ε4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1-17. doi:10.1159/000334607.
- [67] Vasileva-Metodiev, S. Z., Spargo, D., Klein, E. G., Quevenco, F.-C., Cotton, S., Sanchez-Juan, P., Niimi, Y., & Fowler, N. R. (2025). Diagnostic journey and management of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: A multinational, real-world survey. *Journal of Alzheimer's Disease*, 104(4), 1212-1234. <https://doi.org/10.1177/13872877251322978>
- [68] Eli Lilly Slovakia s.r.o. KARTA PACIENTA. KISUNLA® (donanemab). www.sukl.sk. Accessed September 25, 2026. https://www.sukl.sk/document/download?dok_id=895699&dok_sec=f13c6c62f8c0ecb0857e6de37259316a

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborníkov, v ktorej 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 donanemab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 04.08.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 03.09.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť farmakoekonomický model (FEM) o analýzu, v ktorej je účinok liečby modelovaný na základe iADRS1, vrátane implementácie pomeru rizík (HR, z angl. hazard ratio) progresie ochorenia odvodeného z iADRS.	DR predložil analýzu HR progresie založenú na iADRS a FEM umožňujúci použitie iADRS. Kompletnú úpravu vstupov modelu však nevykonával z dôvodu nedostupnosti údajov. Model založený na iADRS predkladá ako alternatívny scenár a za základný scenár naďalej považuje model založený na CDR-SB.	Akceptujeme odpoveď DR.
Doplniť FEM o analýzu, v ktorom budú zdravotné stavy a účinok liečby modelovaný na základe MMSE, vrátane implementácie HR progresie ochorenia odvodeného z MMSE.	DR požadovaný MMSE model ani analýzu nepredložil. Uviedol argumenty týkajúce sa variability MMSE, chyby merania, nižšej citlivosti v skorých a neskorých štádiách a absencie funkčnej zložky. Trvá na použití CDR-SB ako základného ukazovateľa.	Akceptujeme odpoveď DR.
Zdôvodniť výber dolnej hranice skóre MMSE ≥ 22 v navrhovanom indikačnom obmedzení (IO) vzhľadom na definovanú cieľovú populáciu a dostupné klinické dôkazy.	DR uvádza, že hranica MMSE ≥ 22 bola stanovená na základe konsenzu multidisciplinárneho panelu slovenských klinických odborníkov a predstavuje klinicky odôvodnený prah pre cieľovú populáciu, nie mechanické prevzatie vstupných kritérií štúdie	Akceptujeme odpoveď DR a odporúčame znížiť dolnú hranicu skóre MMSE z 22 na 21 bodov.

	50TRAILBLAZER-ALZ 2. Hoci pacienti s MMSE 21 boli do štúdie zaradení a podľa ŠDTP patria do kategórie ľahkej demencie, DR poukazuje na variabilitu MMSE a je v pripravený opätovne konzultovať s odborným panelom možnosť zníženia hranice na ≥ 21 .	
Objasniť diskrepancie v demografických charakteristikách populácie pacientov prezentovanej ako „populácia indikovaná pre Slovenskú republiku/EÚ“ v porovnaní s populáciou klinickej štúdie TRAILBLAZER-ALZ 2.	DR uviedol, že išlo o technickú chybu v tabuľke, ktorá viedla k nesprávnemu uvedeniu podielov rasových skupín. Predložil opravené údaje.	Akceptujeme odpoveď DR.
Objasniť rozdiely v údajoch o podiele pacientov s clearance amyloidu v populácii indikovanej pre Slovenskú republiku/EÚ a zabezpečiť konzistentnosť údajov vo FER.	DR vysvetlil rozdiel odlišnou štatistickou metodikou. Pri kognitívnych a funkčných ukazovateľoch sú využité všetky dostupné hodnotenia, zatiaľ čo pri clearance amyloidu sa započítavajú iba pacienti s reálne vykonaným a hodnotiteľným PET vyšetrením v 76. týždni.	Akceptujeme odpoveď DR.