

Liečivo risdiplam (Evrysdi) na liečbu pacientov vo veku 2 mesiacov a starších s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie typu 1, typu 2, typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
39331

ATC skupina:
M09AX10

ŠÚKL kód:
0629F

Publikované dňa:
20.07.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Evrysdi v indikácii liečby pacientov so spinálnou svalovou atrofiou (SMA), **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie tak, aby obsahovalo obmedzenie na pacientov veku 2 roky a starších. Požadovaná zmena vyplýva z rozporu DR navrhovaného indikačného obmedzenia so súhrnom charakteristických vlastností lieku Evrysdi.

DR požadovaná úhrada zdravotnej poisťovne vo výške ■■■ €/balenie, ktorá predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární vo výške 17 702,27 €/balenie, spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z.

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

- „Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) vo veku 2 rokov a starších, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2...”

Zároveň odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o obmedzenie pacientov s hmotnosťou 20 kg a viac v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku Evrysdi. Navrhované konsolidované zmeny v indikačnom obmedzení (**zmeny, ktorými NIHO podmieňuje vyhovieť žiadosti, sú vyznačené tučným písmom, zmeny odporúčané na zváženie sú vyznačené podčiarknutím**):

- „Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) **vo veku 2 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou 20 kg a viac**, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2...”

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je zriedkavé, život ohrozujúce autozomálne recesívne neuromuskulárne ochorenie spôsobené deficitom proteínu nevyhnutného pre prežívanie motorických neurónov (SMN) v dôsledku mutácie alebo delécie génu SMN1. Nedostatok SMN proteínu vedie k postupnej strate alfa motorických neurónov miechy a progresívnej svalovej slabosti až atrofii, ktorá zasahuje svaly končatín, trupu aj dýchacie svaly. SMA sa môže prejaviť už v dojčenskom veku a pred dostupnosťou účinných terapií bola spojená s vysokou detskou mortalitou. V priebehu ochorenia dochádza k strate alebo nenadobudnutiu schopnosti chôdže, pri ťažších formách k respiračnej insuficiencii s potrebou umelej ventilácie a v dôsledku bulbárnej denervácie, aj k poruchám prehĺtania, dýchania a reči; intelekt a senzorické funkcie bývajú zachované. Klinický obraz často zahŕňa hypotóniu, fascikulácie jazyka, znížené reflexy a komplikácie ako kontraktúry a skolióza, pričom u pacientov sa môžu vyskytovať aj ďalšie komorbidity.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **RIS TBL** = risdiplam v tabletovej forme
Liek Evrysdi nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátorom je režim:
 - **RIS PLO POR** = risdiplam vo forme prášku na perorálny roztok

Klinický dôkaz a jeho limitácie

RIS TBL preukázal bioekvivalenciu voči RIS PLO POR prostredníctvom klinickej štúdie BP42066 realizovanej u zdravých dospelých dobrovoľníkov.

Časť 1 štúdie bola zameraná na relatívnu biologickú dostupnosť dvoch formulácií RIS TBL (F21 a F22). Časť 2 predstavovala analýzu bioekvivalencie tabletovej formulácie F21 (vybranej na základe výsledkov

v časti 1) v podmienkach nalačno, po jedle, prijatej vo forme tablety prehltutej v celku a tablety dispergovanej vo vode, v porovnaní s RIS PLO POR.

- **V primárnom ukazovateli plazmatickej koncentrácie** RIS TBL boli porovnateľné s profilom RIS PLO POR v podmienkach nalačno aj po jedle. Farmakokinetické profily (krivky koncentrácie v čase) vykazovali porovnateľný priebeh a mieru variability naprieč všetkými skupinami (Obrázok 1).
- RIS TBL podaný prehltnutím v celku preukázal bioekvivalenciu s RIS PLO POR v podmienkach nalačno aj po jedle (Tabuľka 5) – v oboch prípadoch sa výsledky nachádzali v rámci definovaných limitov intervalov spoľahlivosti bioekvivalencie (80 % - 125 %).
 - Pri vyjadrení prostredníctvom plochy pod krivkou (AUC; z angl. area under curve) dosiahol pomer geometrických priemerov najmenších štvorcov (GLSM; z angl. geometric least-squares mean) v skupine „po jedle“ hodnotu 104,57 s 90 % intervalom spoľahlivosti (CI; z angl. confidence interval) 101,65 – 107,57. V skupine „nalačno“ dosiahol GLSM pomer 106,96 (90 % CI: 99,68 – 114,78).
 - V prípade maximálnej koncentrácie v plazme bol dosiahnutý GLSM pomer 106,85 (90 % CI: 103,21 – 110,62) v skupine „po jedle“ a 102,22 (90 % CI: 99,42 – 105,10) v skupine „nalačno“.
- Pri podaní RIS TBL vo forme tablety dispergovanej vo vode boli kritériá bioekvivalencie voči RIS PLO POR splnené len v podmienkach nalačno. Pri podaní po jedle niektoré farmakokinetické parametre mierne vybočili z prísne stanovených bioekvivalenčných limitov (80 % - 125 %) (Tabuľka 5).
 - V prípade AUC dosiahol GLSM pomer v skupine „nalačno“ hodnotu 110,26 (90 % CI: 103,81 – 117,11), avšak v skupine „po jedle“ dosiahol hodnotu 105,84 (90 % CI: 87,32 – 128,28), čím kritériá bioekvivalencie neboli splnené.
 - V prípade maximálnej koncentrácie v plazme bol dosiahnutý GLSM pomer 104,72 (90 % CI: 98,48 – 111,35) v skupine „nalačno“, avšak v skupine „po jedle“ bol dosiahnutý pomer 111,86 (90 % CI: 96,93 – 129,09), čím kritériá bioekvivalencie tiež neboli splnené.
- **Analýza kvality života** v uvedenej štúdii nebola vykonaná.
- **Analýza bezpečnosti** nepreukázala výrazné rozdiely medzi RIS TBL a RIS PLO POR. Počas sledovania neboli zaznamenané žiadne úmrtia, závažné nežiaduce udalosti (SAE; z angl. serious adverse events) ani nežiaduce udalosti osobitného záujmu (AESI; z angl. AE of special interest). Z celkovo 35 AE vzniknutých počas liečby (TEAE; z angl. treatment-emergent AE) u 25 účastníkov bolo 6 TEAE vyhodnotených ako súvisiacich s liečbou (v časti 1 v 1 prípade v ramene RIS TBL a v 2 prípadoch v ramene RIS PLO POR; v časti 2 v 2 prípadoch v ramene RIS TBL a v 1 prípade v ramene RIS PLO POR). Medzi TEAE súvisiace s liečbou v časti 2 patrili zvýšenie krvného tlaku a hypertenzia u toho istého subjektu, a bolesť hlavy. Medzi stredne závažné TEAE v časti 2 patrili bolesť hlavy, vracanie, zubný kaz. Zvyšné TEAE boli vyhodnotené ako TEAE mierneho stupňa.
- **Internú a externú validitu** považujeme za akceptovateľnú na účely preukázania bioekvivalencie RIS TBL a RIS PLO POR. Neistotu zvyšuje fakt, že výsledky uvádzané DR v žiadosti boli publikované vo forme konferenčného posteru, ktorý DR neposkytol, a neprešli cez „peer-review“ proces.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Evrysi pri požadovanej úhrade zdravotnej poisťovne vo výške ■■■ € /balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z.**
- Z dôvodu predpokladu rovnakej účinnosti RIS TBL a komparátora RIS PLO POR dodal DR v žiadosti analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimization analysis; CMA).
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol RIS TBL voči RIS PLO POR inkrementálne náklady vo výške ■■■ € (horizont liečby 5 rokov). V pôvodnom modeli DR sme neidentifikovali žiadne závažné nedostatky a z toho dôvodu je nastavenie NIHO zhodné so základným nastavením DR.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neodporúčame preto zväžiť od DR požadovať dodatočnú zľavu.

Dopad na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Evrysdi pri požadovanej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Evrysdi ako úsporu vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z príliš optimistického odhadu času na liečbe pacientov v modeli podľa úmrtnosti všeobecnej populácie. Z dôvodu absencie presnejších dát sme vykonali analýzu scenárov pri konzervatívnejších hodnotách prežívania pacientov. Vo výsledku nebol pozorovaný výrazný vplyv na výsledky dopadu na rozpočet v treťom roku od kategorizácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO **požaduje** zmeniť v navrhovanom IO vekové obmedzenie pacientov z pacientov vo veku ≥ 2 mesiace na pacientov vo veku ≥ 2 roky. DR v navrhovanom IO uvádza, že je RIS TBL vhodný pre pacientov vo veku 2 mesiace a starších, pričom Súhrn charakteristických vlastností lieku Evrysdi v časti „Dávkovanie“ obmedzuje liečbu RIS TBL na pacientov vo veku 2 roky a starších s hmotnosťou 20 kg a viac. Z toho dôvodu konštatujeme, že DR navrhované IO obsahuje širšiu populáciu ako SPC a z toho dôvodu je v rozpore s daným SPC.
- Keďže DR navrhované IO nedefinuje hmotnostné obmedzenie nad rámec SPC, absenciu obmedzenia hmotnosti v navrhovanom IO za zásadný problém nepovažujeme a z toho dôvodu jeho doplnenie o hmotnostné obmedzenie nepožadujeme. Doplnenie obmedzenia na pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg **odporúčame na zváženie** z dôvodu konzistentnosti s SPC.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.3. Opis intervencie (B0001)	17
3.4. Registrácia technológie (A0020)	17
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	19
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	23
4.4. Výsledky bezpečnosti	23
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	24
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	25
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)	25
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	26
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	26
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	27
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	27
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	27
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	29
7.1. Etická analýza	29
7.2. Organizačné aspekty	30
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	30
7.4. Právne aspekty	31
8. Zdroje	32
9. Apendix	33
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	33
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	33

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Klinická klasifikácia SMA	15
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre po podaní RIS TBL a RIS PLO POR v podmienkach po jedle a nalačno	22
Tabuľka 5: Bioekvivalencia RIS TBL a RIS PLO v podmienkach po jedle a nalačno	23
Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	26
Tabuľka 7: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	26
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	27
Tabuľka 9: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	28

Obrázky

Obrázok 1: Priemerné plazmatické koncentrácie RIS v závislosti od času po podaní tabletovej formulácie F21 a perorálneho roztoku u účastníkov Skupiny 1 (tableta prehltnutá vcelku) a Skupiny 2 (tableta dispergovaná vo vode) v prípade RIS TBL 22

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AESI	Nežiaduce udalosti osobitného záujmu (z angl. AE of special interest)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
BSC	Najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization analysis)
DMT	Lieky modifikujúce ochorenie
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoeconomický model
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mRNA	Mediátorová ribonukleová kyselina
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEU	Neurológ
NGS	Nazogastrická sonda
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
PEG	Perkutánná endoskopická gastrotómia
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLO POR forma	Liek vo forme prášku na perorálny roztok
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RIS	Liečivo risdiplam
SMA	Spinálna svalová (muskulárna) atrofia

SMN	Proteín nevyhnutný pre prežívanie motorických neurónov (z angl. survival motor neuron protein)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TBL forma	Liek v tabletovej forme
TEAE	Nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse events)
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	01.04.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	20.07.2026
Celkové trvanie hodnotenia	111 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia a IP je druhým autorom hodnotenia.

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

Varga V., Piovarči I.: Liečivo risdiplam (Evrysdi) na liečbu pacientov vo veku 2 mesiacov a starších s geneticky potvrdenou diagnózou spinálnej svalovej atrofie typu 1, typu 2, typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL251; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

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

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • SMA (spinálna svalová atrofia) • dg. MKCH-10¹: G12. Populácia podľa EMA²: • Liek Evrysdi je indikovaný na liečbu 5q-SMA (spinálnej svalovej atrofie u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • „Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) vo veku 2 mesiacov a starších, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2. • Liečba nie je hradená u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 4. • Pred začatím hradenej liečby je nutné vykonať hodnotenie pacienta použitím škály, ktorá je vhodná podľa veku a schopností pacienta a to CHOP INTEND alebo HINE alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT. • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: ○ po 12 mesiacoch liečby nie je preukázané klinické zlepšenie alebo stabilizácia ochorenia hodnotené podľa veku a schopností pacienta CHOP INTEND alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT, v porovnaní so stavom pred začatím liečby. ○ ak je pacient respiračne deprivovaný viac ako 16 hodín počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie ○ v prípade nespolupracujúcej rodiny. • U pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 diagnostikovaných ako presymptomatických (pacient s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 je v čase stanovenia diagnózy bez príznakov ochorenia) liečených

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	onasemnogén abeparvovek nie je hrađená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni. - Hrađená liečba sa môže indikovať na Klinike detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici, na Oddelení detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice, na II. Neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na II. Neurologickej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice. - Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Preskripčné obmedzenie: NEU“
Intervencia (Intervention)	
	Risdiplam (RIS) – tabletová forma (TBL)
Komparátor (Comparator)	
	Risdiplam (RIS) – prášok na perorálny roztok (PLO POR)
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita - Plazmatická koncentrácia - Bioekvivalencia perorálneho roztoku risdiplamu a tabletovej formy Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie

³ 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.

o Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
o Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované skupinou International Standard of Care Committee for SMA.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 29.06.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 13.07.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému

vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. 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 neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

3.1. Základná charakteristika ochorenia

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

Ochorenie [1, 2, 3, 4, 5]

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) je vzácne život ohrozujúce autozomálne recesívne ochorenie, ktoré je charakterizované poruchou motorických neurónov miechy. SMA je spôsobená ťažkou dysfunkciou alfa motorických neurónov v predných rohoch miechy v dôsledku deficitu proteínu nevyhnutného pre prežívanie motorických neurónov (SMN; z angl. survival motor neuron protein). Tento proteín je kódovaný dvoma génmi SMN1 a SMN2. V prípade ochorenia SMA dochádza k homozygotnej delícii alebo mutácii génu SMN1 na chromozóme 5q (lokus 5q13). Napriek tomu, že sa gény SMN1 a SMN2 od seba odlišujú len jediným nukleotidom (v prípade SMN2 je v exóne 7 zamenený cytozín za tymín), pri zostrihu (splicingu) mediátorovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) to má za následok vynechanie exónu 7, v dôsledku čoho dochádza k tvorbe nestabilného, rýchlo degradovaného SMN proteínu so zníženou funkciou. Funkčný SMN proteín je tak u pacientov so SMA produkovaný len v malom množstve z „menej efektívneho“ génu SMN2 (na úrovni približne 10 % – 15 % fyziologických hladín), keďže expresia génu SMN1 neprebíha správne (v prípade delécie vôbec).

Epidemiológia [6, 1]

Incidencia SMA je približne 1 na 6 000 – 15 000 živo narodených detí. Prevalencia všetkých typov SMA sa predpokladá na úrovni 1 – 2 na 100 000 obyvateľov. Prevalencia SMA typu 1 je 0,04 - 0,28 na 100 000 obyvateľov, kým prevalencia SMA typu 2 a 3 je pre oba typy približne 1,5 na 100 000 obyvateľov. Nízkou prevalenciou SMA typu 1 v populácii spôsobuje krátka dĺžka života pacientov kvôli závažnosti ochorenia. Dostupné informácie o prevalencii SMA na Slovensku sú limitované.



Závažnosť a symptómy [7, 8, 9, 10, 11]

Poškodenie motorickej inervácie vedie k výraznej slabosti až atrofi svalov končatín, trupu a dýchacích svalov. V dôsledku progresie svalovej slabosti dochádza u pacientov so SMA ku strate schopnosti samostatného sedu a chôdze, pričom časť pacientov túto schopnosť nikdy nenadobudne. U ťažších foriem slabosť generalizuje a vedie k rozvoju respiračnej insuficiencie s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie. V dôsledku poškodenia bulbárnych (IX.–XII.) hlavových nervov vznikajú poruchy prehĺtania, dýchania, poškodená je schopnosť rozprávať a u pacientov nastáva oslabenie svalov hlavy a krku. Ochorenie neovplyvňuje intelekt, emocionálny vývin ani senzorické neuróny pacientov.

Klinické symptómy SMA zvyčajne zahŕňajú symetrickú svalovú slabosť a atrofiu (najmä proximálneho svalstva ramenného a panvového pletenca), hypotóniu, tras prstov a rúk, fascikuláciu svalov jazyka, zníženie alebo stratu hlbokých šlachových reflexov a komplikácie spojené so svalovou slabosťou vrátane kontraktúr a skoliózy. Ďalšie symptómy a komorbidity bežné pri všetkých typoch SMA zahŕňajú ťažkosti so spánkom, pneumóniu, osteopéniu a osteoporózu s patologickými fraktúrami, oslabený kašľací reflex a sťažené vykašliavanie hlienu, obmedzenú vitálnu kapacitu pľúc, zmenenú gastroezofageálnu motilitu, inkontinenciu moču, vyklbenie bedrového kĺbu a bolesť kĺbov a svalov.

Podľa klinickej manifestácie SMA sa rozlišuje 5 hlavných fenotypov diferencovaných vekom nástupu symptómov ochorenia, najvyššou dosiahnutou motorickou funkciou, počtom kópií génu SMN2 a ďalších faktorov. Medzi jednotlivými typmi SMA existujú rôzne stupne závažnosti a tá sa môže v priebehu meniť, keďže SMA predstavuje klinické kontinuum. Tabuľka nižšie ukazuje klinické charakteristiky pacientov so SMA typu 0-4 (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Klinická klasifikácia SMA

Typ SMA	Vek nástupu príznakov	Maximálna motorická funkcia	Subklasifikácia	Očakávaná dĺžka života bez liečby	Iné klinické príznaky	Počet kópií SMN2 génu (zastúpenie*)
SMA typ 0	Prenatálne/pôrod	Ležiaci, bez kontroly držania hlavy	-	< 1 mesiac	Kontraktúry kĺbov; srdcové chyby; respiračné zlyhanie bezprostredne po narodení	1 kópia u cca 100 % pacientov (1 %)
SMA typ 1	< 6 mesiacov	Ležiaci, s čiastočnou kontrolou držania hlavy	1A: nástup <1 mesiac; bez kontroly hlavy	< 6 mesiacov	Veľmi podobné SMA typu 0	1 – 2 kópie u 80 % pacientov (cca 60 %)
			1B: nástup 1-3 mesiac; bez/slabá kontrola hlavy	< 2 roky	Fascikulácie jazyka, problémy s prehĺtaním, skoré poruchy dýchania	
			1C: nástup 3-6 mesiac; kontrola hlavy	< 2 roky		
SMA typ 2	7–18 mesiacov	Schopný samostatného sedu, neschopný stáť samostatne	2A: samostatný sed (s progresiou ochorenia stráca schopnosť sedu)	>2 roky (miera prežívania cca 70 % vo veku 25 rokov)	Proximálna slabosť; posturálny tras rúk, kyfaskolióza, normálny intelekt	3 kópie u > 70 % pacientov (cca 27 %)
			2B: samostatný sed (schopnosť sedu si udržiava)			
SMA typ 3	18 mesiacov	Stojaci a schopný chôdze	3A: Nástup medzi 18 – 36 mesiacom	Dospelosť	Tras rúk, skolióza; skorá potreba invalidného vozíka	3 - 4 kópie u > 95 % pacientov (cca 12 %)
			3B: nástup > 3 roky		Tras rúk, skolióza;	
SMA typ 4	10 – 30 rokov; zvyčajne >21 rokov	Stojaci a schopný chôdze	-	Dospelosť	Zvyčajne zachovaná schopnosť chôdze	4 kópie u > 90 % pacientov (cca 1 %)

Zdroj: [1]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Manažment pacientov so SMA sa riadi platnými medzinárodnými odporúčaniami „International Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy“ [12]. Národné odporúčania vo forme štandardných diagnostických a terapeutických postupov Ministerstva zdravotníctva (MZ) SR nie sú dostupné.

Uvedené medzinárodné odporúčania boli naposledy aktualizované v r. 2017 (pred definitívnym ukončením prvých cieľených druhov terapií) a z toho dôvodu sa zameriavajú skôr na symptomatický manažment pacientov. Okrajovo uvádzajú v tom čase nedávne registrované liečivo nusinersen (liek Spinraza) ako potenciálnu formu cieľenej terapie.

Symptomatický manažment [1, 13, 14, 15]

Starostlivosť o pacientov so SMA zahŕňa respiračnú, nutričnú a ortopedickú starostlivosť, pričom pre manažment SMA je dôležitý ich multidisciplinárny presah. U pediatrických pacientov ide najmä o chirurgické intervencie (napr. korekcia skoliózy), bronchiálnu hygienu, neinvazívna ventilácia, podpora mobility a sedenia, fyzioterapiu, ergoterapiu a ortopedické pomôcky, ako sú napríklad korzety. U dospelých pacientov sa terapia sústreďí na stabilizáciu ochorenia a zachovanie čo najväčšej miery nezávislosti.

- Cieľom ortopedickej starostlivosti je najmä manažment deformít chrbtice rôznymi ortézami a inými podpornými prostriedkami, každodenná rehabilitácia, pohybové cvičenie a polohovanie pacienta s cieľom zlepšenia tolerancie rôznych pozícií a zníženia bolesti. Časté sú aj ortopedické operácie, najmä korekciu deformít hrudníka a skoliózy, riešenie kontraktúr a fixáciu fraktúr.
- U pacientov so SMA je častá porucha prehĺtania a dysfunkcia gastrointestinálneho traktu, čo môže viesť k aspirácii, obmedzeniu perorálneho príjmu potravy a zvýšenému riziku malnutrície. Pre všetky typy SMA je preto dôležité pravidelné zhodnotenie rastu dietológom, ktorý zároveň určuje optimálnu diétu pre pacienta s dostatočným prísunom tekutín a makro- a mikronutrientov, najmä vápnika a vitamínu D. Krátkodobo sa odporúča zavedenie nazogastrickej sondy (NGS), avšak optimálnym dlhodobým riešením je perkutánna endoskopická gastrostómia (PEG).
- Pri poruchách funkcie dýchacieho systému sa využíva toaleta dýchacích ciest, respiračná fyzioterapia, neinvazívna mechanická insuflácia-exsuflácia (asistent kašľa) a v závažných prípadoch umelá pľúcna ventilácia. Pneumologické sledovanie pacienta so SMA zahŕňa aj pravidelné monitorovanie jeho klinického stavu, krvných plynov a polysomnografiu pri podozrení na nočnú hypoventiláciu.

Najlepšia podporná liečba (BSC; z angl. best supportive care) je predovšetkým paliatívna a nezastavuje progresiu ochorenia. Jej cieľom je zmiernenie utrpenia a zlepšenie kvality života pacienta. Pri viacerých typoch BSC však pre ich invazívny charakter dochádza k signifikantnej morbidite a zhoršeniu QoL pacienta, ako aj ošetrojúceho člena rodiny.

Cieľená liečba [1, 16]

Svojim klinickým profilom a vysokou mortalitou predstavuje SMA ochorenie, ktoré nutne vyžaduje farmakologickú intervenciu, nakoľko symptomatická liečba nemá vplyv na samotnú progresiu ochorenia. Napriek pokrokom zostáva medikamentózna liečba a stratégia manažmentu ochorenia primárne zameraná na pediatrickú populáciu, vynechávajúc dospelých a dospievajúcich pacientov. Včasné začatie terapie liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMT) je kľúčové vzhľadom na ireverzibilný charakter zániku motorických neurónov. Bez tejto intervencie pacienti nikdy nedosiahnu míľniky v rozvoji motorických funkcií, ako samostatný sed, lezenie, státie a chôdza.

V súčasnosti evidujeme v prístupe cieľenej liečby SMA tri liečivá zamerané na zvýšenie hladiny SMN proteínu v motorických neurónoch:

- Nusinersen (Spinraza) a risdiplam (Evrysdi) – zamerané na efektívnejšie využitie SMN2 génu, ktorý sa nachádza u všetkých pacientov, tak aby zastúpil chýbajúci SMN1 gén.
- Onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) – forma génovej terapie, ktorá zabezpečuje doručenie funkčnej transgenetickej kópie génu SMN1 do jadier motorických neurónov.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Risdiplam (RIS) je selektívny modifikátor zostrihu (splicingu) pre-mRNA génu SMN2. Keďže má gén SMN2 oproti génu SMN1 zámenu v 1 nukleotide, v procese prepisu génu do mRNA sa exón 7 neprepíše a z toho dôvodu v proteíne SMN absentuje a ten je nefunkčný/nestabilný. RIS podporuje včlenenie exónu 7 do pre-mRNA SMN2, čím v závislosti od dávky zvyšuje produkciu úplného SMN proteínu. RIS má jedinečnú špecifitu pre väzbu na pre-mRNA SMN2, takže dokáže zvyšovať hladiny funkčného SMN proteínu bez účinkov na iné ciele [1, 17].

Dávkovanie [1, 17]

RIS sa podáva perorálne vo forme prášku pre orálny roztok alebo tabliet. U pacientov so zavedenou NGS alebo PEG ho možno podávať priamo do sondy.

Odporúčaná dávka RIS je 5 mg jedenkrát denne. V prípade prášku pre perorálny roztok je liek určený pre pacientov vo veku ≥ 2 mesiace bez obmedzenia hmotnosti, v prípade tabletovej formy je liek určený pre pacientov vo veku ≥ 2 roky s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Evrysdi v súčasnosti nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Status orphan mal od roku 2019 do roku 2023, kedy mu bol na žiadosť držiteľa registrácie (DR) odobraný. Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [18].

Indikácia podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC; z angl. Summary of Product Characteristics) je na liečbu 5q-SMA u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2. V prípade tabletovej formy podania, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je RIS vhodný pre pacientov vo veku ≥ 2 roky s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg [17].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V súčasnosti je na Slovensku kategorizovaný liek Evrysdi vo forme prášku na perorálny roztok (PLO POR) v rovnakej indikácii ako je požadovaná v prípade predmetnej žiadosti s rozdielom, že forma PLO POR je určená pre pacientov vo veku ≥ 2 mesiace bez obmedzenia hmotnosti a v prípade tabletovej formy je liek určený pre pacientov vo veku ≥ 2 roky s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg.

DR má v prípade lieku Evrysdi PLO POR uzavretú s MZ SR zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA; z angl. managed-entry agreement) podľa ktorej je neverejná úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) vo výške ■■■■■ €/balenie.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni za balenie lieku Evrysdi 5 mg filmom obalené tablety, tbl flm 28x1x5 mg (blis.OPA/Al/PVC) pre túto indikáciu vo výške 17 702,27 € za balenie. Zároveň navrhuje neverejnú ÚZP vo výške ■■■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni. DR v žiadosti nepredpokladá doplatok pacienta.

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

„Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) vo veku 2 mesiacov a starších, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2.

Liečba nie je hradená u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 4.

Pred začatím hradenej liečby je nutné vykonať hodnotenie pacienta použitím škály, ktorá je vhodná podľa veku a schopností pacienta a to CHOP INTEND alebo HINE alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- a) po 12 mesiacoch liečby nie je preukázané klinické zlepšenie alebo stabilizácia ochorenia hodnotené podľa veku a schopností pacienta CHOP INTEND alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT, v porovnaní so stavom pred začatím liečby.
- b) ak je pacient respiračne deprivovaný viac ako 16 hodín počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie
- c) v prípade nespokojnej rodiny.

U pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 diagnostikovaných ako presymptomatických (pacient s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 je v čase stanovenia diagnózy bez príznakov ochorenia) liečených onasemnogén abeparvovek nie je hradená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni.

Hradená liečba sa môže indikovať na Klinike detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici, na Oddelení detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice, na II. Neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na II. Neurologickej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: NEU“.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

IO navrhované DR nie je v súlade s SPC. Podľa dávkovania v SPC je RIS TBL vhodný pre pacientov vo veku ≥ 2 roky s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg, pričom DR požaduje kategorizovanie RIS pre populáciu pacientov vo veku ≥ 2 mesiace a bez obmedzenia hmotnosti. DR bol ohľadne diskrepancie vo vekovom ohraničení pacientov pre ktorých má byť RIS TBL určený kontaktovaný prostredníctvom Žiadosti o súčinnosť č. 1.

V odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že IO pre RIS TBL vychádzal zo skutočnosti, že registrovaná indikácia podľa SPC je pre obe liekové formy identická. Ďalej reflektujúc na identické znenie registrovanej indikácie podľa SPC navrhuje pre konzistentnosť a prehľadnosť identické znenie navrhovaného IO pre referenčnú skupinu „Risdiplam p.o. 5 mg“ (RIS TBL), tak, ako ho má už existujúca referenčná skupina „Risdiplam p.o. 60 mg“ (RIS PLO POR). DR má za to, že pri navrhovanom znení IO, ktoré reflektuje registrovanú indikáciu podľa SPC a podľa neho nedefinuje širšiu populáciu pacientov, nebude môcť práve s prihliadnutím na dávkovanie definované v samotnom SPC dochádzať k situácii, v ktorej ošetrojúci lekár indikuje liečbu RIS TBL pacientom vo veku < 2 roky s telesnou hmotnosťou < 20 kg (v takomto prípade by išlo zo strany lekára o indikovanie off-label liečby).

S argumentáciou DR **nesúhlasíme**. DR v odpovedi argumentuje, že z dôvodu rovnakej indikácie v SPC oboch foriem navrhuje aj rovnaké IO v prípade oboch foriem. Terapeutická indikácia uvedená v SPC je síce rovnaká pre obe liekové formy, nedefinuje však vekové obmedzenie. Máme za to, že vekové obmedzenie v IO pre kategorizovanú formu RIS PLO POR na pacientov vo veku ≥ 2 mesiace predstavuje zúženie terapeutickú indikáciu uvedenej v SPC (a teda nevyplýva z SPC). Z toho dôvodu nepovažujeme za odôvodnené túto podmienku presne prevziať aj pre IO RIS TBL.

Aplikovanie podmienky obmedzenia IO pre pacientov vo veku ≥ 2 mesiace by podľa NIHO bolo v prípade IO RIS TBL v jasnom rozpore s SPC RIS TBL, keďže by definoval širšiu populáciu pacientov (pacienti vo veku ≥ 2 mesiace) v porovnaní s SPC (pacienti vo veku ≥ 2 roky s hmotnosťou ≥ 20 kg). Máme za to, že navrhované IO by nemalo byť v rozpore nielen s časťou „Terapeutické indikácie“ v SPC, ale s SPC ako celkom, vrátane časti „Dávkovanie“.

Z vyššie uvedených dôvodov **požadujeme** zmeniť v navrhovanom IO vekové obmedzenie z „ ≥ 2 mesiace“ na „ ≥ 2 roky“. Keďže navrhované IO nedefinuje hmotnostné obmedzenie nad rámec SPC, absenciu obmedzenia hmotnosti v navrhovanom IO za zásadný problém nepovažujeme, z toho dôvodu ho doplniť nepožadujeme. Z dôvodu konzistentnosti s SPC však doplnenie obmedzenia na pacientov s hmotnosťou ≥ 20 kg **odporúčame na zváženie**.

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

„Hradenú liečbu môže indikovať neurológ u pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA) **vo veku 2 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou 20 kg a viac**, s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu SMN2.

Liečba nie je hradená u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 4.

Pred začatím hradenej liečby je nutné vykonať hodnotenie pacienta použitím škály, ktorá je vhodná podľa veku a schopností pacienta a to CHOP INTEND alebo HINE alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- a) po 12 mesiacoch liečby nie je preukázané klinické zlepšenie alebo stabilizácia ochorenia hodnotené podľa veku a schopností pacienta CHOP INTEND alebo HFMSE alebo MFM32 alebo 6MWT, v porovnaní so stavom pred začatím liečby.
- b) ak je pacient respiračne deprivovaný viac ako 16 hodín počas dňa, viac ako 21 po sebe nasledujúcich dní bez prítomnosti simultánnej infekcie
- c) v prípade nespokojnej rodiny.

U pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 diagnostikovaných ako presymptomatických (pacient s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SNM1 a až do 3 kópií génu SNM2 je v čase stanovenia diagnózy bez príznakov ochorenia) liečených onasemnogén abeparvovek nie je hradená ďalšia liečba ovplyvňujúca produkciu SMN proteínu na genetickej úrovni.

Hradená liečba sa môže indikovať na Klinike detskej neurológie LF UK a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave, na II. Detskej klinike SZU v Detskej fakultnej nemocnici v Banskej Bystrici, na Oddelení detskej neurológie Detskej Fakultnej Nemocnice Košice, na II. Neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na II. Neurologickej klinike SZU Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: NEU“.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantný komparátor liečivo RIS vo forme PLO POR (prášok na perorálny roztok). Relevantný komparátor podľa NIHO je v súlade s návrhom DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

DR v žiadosti uvádza, že na liečbu liekom EVRYSDI TBL budú nastavení len pacienti, ktorí by v prípade jeho nedostupnosti boli nastavení na liečbu liekom EVRYSDI PLO POR. Z toho dôvodu akceptujeme výber RIS PLO POR ako jediného komparátora.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantný komparátor nepovažujeme liečivá:

- Nusinersen (Spinraza), z dôvodu, že nepredpokladáme, že ho bude v praxi liek RIS TBL nahrádzať.
- Onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) z dôvodu, že na Slovensku nie je v čase hodnotenia predmetného liečiva kategorizovaný. Liek Zolgensma bol v čase podania žiadosti RIS TBL na Slovensku kategorizovaný, avšak od 01.05.2026 bol zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vyradený.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia. Z dôvodu, že je RIS vo forme prášku na perorálny roztok na Slovensku už kategorizovaný, v žiadosti poskytol DR výsledky analýzy biologickej dostupnosti, vplyvu potravy, účinku zmeny žalúdočného pH a bioekvivalencie medzi RIS TBL a RIS PLO POR.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet účastníkov	Stav
NCT04718181	BP42066	RIS TBL (formulácie F21 a F22)	RIS PLO POR	Časť 1: 82 Časť 2: 49	ukončená

Zdroj: [1]

Základná charakteristika štúdie [1]

Štúdia BP42066 bola randomizovaná, otvorená, viacfázová štúdia fázy I, zameraná na hodnotenie relatívnej biologickej dostupnosti a vplyvu potravy po podaní jednotlivých perorálnych dávok dvoch nových tabletových formulácií RIS (F21 a F22) u zdravých dospelých dobrovoľníkov v porovnaní so schváleným referenčným perorálnym roztokom. Štúdia bola plánovaná v troch častiach:

- **Časť 1** hodnotila relatívnu perorálnu biologickú dostupnosť, vplyv potravy a účinok zmeny žalúdočného pH na dve formulácie RIS TBL (F21 a F22) v porovnaní s RIS PLO POR. Na základe výsledkov bola pre časť 2 vybraná formulácia F21, keďže bola menej ovplyvnená zmenou žalúdočného pH.
- **Časť 2** hodnotila bioekvivalenciu a vplyv potravy na tabletovú formuláciu F21, pričom bol použitý randomizovaný, štvorramenný dizajn s crossoverom. Z dôvodu rozsahu a zamerania sa na potvrdenie bioekvivalencie RIS TBL a RIS PLO POR nižšie reportujeme iba túto časť.
- **Časť 3** bola plánovaná ako bioekvivalenčné hodnotenie druhej formulácie rovnakým postupom ako v časti 2. Keďže cieľ bioekvivalencie bol splnený pri vybranej formulácii v časti 2, časť 3 nebola realizovaná.

Čas analýzy dát [1]

Štúdia BP42066 sa začala v 01/2021 a bola ukončená v 01/2023, z toho dôvodu sú dostupné výsledky finálnej analýzy.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

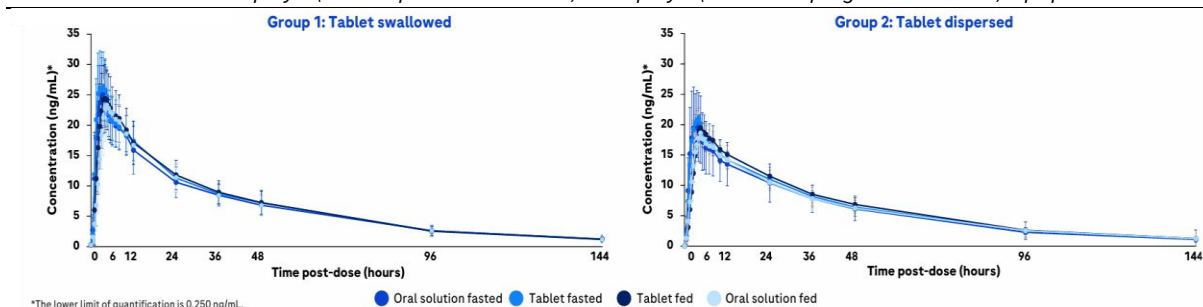
Celkové prežívanie (OS)

Ukazovateľ mortality v uvedenej štúdii nebol sledovaný.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Plazmatická koncentrácia RIS TBL [1, 19]

Obrázok 1: Priemerné plazmatické koncentrácie RIS v závislosti od času po podaní tabletovej formulácie F21 a perorálneho roztoku u účastníkov Skupiny 1 (tableta prehltnutá vcelku) a Skupiny 2 (tableta dispergovaná vo vode) v prípade RIS TBL



Zdroj: [1, 19]

Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre po podaní RIS TBL a RIS PLO POR v podmienkach po jedle a nalačno

Parameter	Perorálny roztok – nalačno	Tableta – nalačno	Tableta – po jedle	Perorálny roztok – po jedle
Skupina 1 – Tableta prehltnutá vcelku				
AUC_{0-∞}, ng·h/mL	880	1 001	962	934
(CV%)	(19,3)	(22,3)	(21,5)	(24,4)
[n]	[14]	[15]	[24]	[24]
AUC_{0-tlasty}, ng·h/mL	925	964	953	906
(CV%)	(22,5)	(24,5)	(22,7)	(23,8)
[n]	[24]	[24]	[25]	[24]
C_{max}, ng/mL	26,3	26,9	25,8	24,2
(CV%)	(23,3)	(22,4)	(21,3)	(19,4)
[n]	[24]	[24]	[25]	[24]
T_{max}, hodiny	3,26	3,50	3,60	4,50
(min–max)	(1,50–5,00)	(2,00–4,50)	(2,00–6,07)	(3,50–8,00)
[n]	[24]	[24]	[25]	[24]
Skupina 2 – Tableta dispergovaná vo vode				
AUC_{0-∞}, ng·h/mL	853	907	866	818
(CV%)	(30,1)	(27,9)	(21,3)	(45,2)
[n]	[17]	[13]	[18]	[17]
AUC_{0-tlasty}, ng·h/mL	802	865	883	804
(CV%)	(31,5)	(23,8)	(24,4)	(43,8)
[n]	[23]	[21]	[23]	[21]

Parameter	Perorálny roztok – nalačno	Tableta – nalačno	Tableta – po jedle	Perorálny roztok – po jedle
C_{max}, ng/mL (CV%) [n]	20,5 (33,8) [23]	21,5 (21,8) [21]	19,7 (18,2) [23]	18,2 (40,0) [21]
T_{max}, hodiny (min–max) [n]	3,50 (1,50–4,50) [23]	4,00 (2,00–4,07) [21]	4,50 (4,00–10,00) [23]	4,50 (3,00–7,00) [21]

AUC – plocha pod krivkou (z angl. area under curve); C_{max} – maximálna koncentrácia; T_{max} – maximálny čas

Zdroj: [1,19]

Tabuľka 5: Bioekvivalencia RIS TBL a RIS PLO v podmienkach po jedle a nalačno

Parameter	Perorálny roztok vs. tableta – po jedle	Perorálny roztok vs. tableta – nalačno	Tableta – po jedle vs. nalačno	Perorálny roztok – po jedle vs. nalačno
Skupina 1 – Tableta prehltaná vcelku				
AUC_{0–∞}, GLSM pomer (90 % CI)	104,57 (101,65 – 107,57)	106,96 (99,68 – 114,78)	98,03 (94,79 – 101,38)	100,02 (94,06 – 106,36)
AUC_{0–tlast}, GLSM pomer (90 % CI)	105,54 (102,49 – 108,68)	104,22 (100,17 – 108,43)	99,18 (95,96 – 102,51)	97,95 (94,19 – 101,87)
C_{max}, GLSM pomer (90 % CI)	106,85 (103,21 – 110,62)	102,22 (99,42 – 105,10)	96,07 (92,52 – 99,77)	91,91 (88,63 – 95,32)
Skupina 2 – Tableta dispergovaná vo vode				
AUC_{0–∞}, GLSM pomer (90 % CI)	105,84 (87,32 – 128,28)	110,26 (103,81 – 117,11)	99,34 (85,62 – 115,25)	94,24 (82,86 – 107,19)
AUC_{0–tlast}, GLSM pomer (90 % CI)	113,15 (96,75 – 132,34)	108,08 (101,43 – 115,16)	102,54 (94,41 – 111,38)	98,02 (88,56 – 108,49)
C_{max}, GLSM pomer (90 % CI)	111,86 (96,93 – 129,09)	104,72 (98,48 – 111,35)	92,80 (85,93 – 100,21)	86,58 (79,08 – 94,79)

GLSM – geometrický priemer najmenších štvorcov (z angl. geometric least squares mean)

Zdroj: [1,19]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Ukazovateľ kvality života v uvedenej štúdii nebol sledovaný.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Analýza bezpečnosti bola vykonaná v štúdii BP42066 bližšie opísanej v časti 4.1

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1, 19, 20]

Nežiaduce udalosti (AE; z angl. Adverse events)

- Zo štúdie odstúpilo celkovo 6 účastníkov (3 účastníci v časti 1 a 3 účastníci v časti 2) z dôvodu výskytu nežiaducej udalosti (AE; z angl. adverse event). Z nich 1 AE bola vyhodnotená ako súvisiaca s hodnotenou liečbou, konkrétne stredne závažná makulopapulárna vyrážka po podaní RIS TBL.

AE vzniknuté počas liečby (TEAE; z angl. treatment-emergent AE)

- V časti 1 bolo hlásených 17 TEAE u 13 účastníkov a v časti 2 18 TEAE u 12 účastníkov (spolu 25 účastníkov s 35 TEAE).
- 6 TEAE bolo vyhodnotených ako súvisiacich s liečbou (v časti 1 v 1 prípade v ramene RIS TBL a v 2 prípadoch v ramene RIS PLO POR; v časti 2 v 2 prípadoch v ramene RIS TBL a v 1 prípade v ramene RIS PLO POR).
- 6 TEAE bolo vyhodnotených ako stredne závažné (v časti 1 makulopapulárna vyrážka, faryngitída a rinitída; v časti 2 bolesť hlavy, vracanie, zubný kaz). Zvyšné TEAE boli vyhodnotených ako TEAE mierneho stupňa závažnosti.
- Všetky TEAE sa do konca štúdie upravili, s výnimkou jednej AE podozrenia na ochorenie COVID-19, pri ktorej nebol výsledok známy.

Pri hodnotení vitálnych parametrov a EKG neboli zaznamenané žiadne trendy ani klinicky relevantné zmeny; taktiež neboli zistené signifikantné abnormality v rámci fyzického vyšetrenia. Výnimkou boli nasledujúce prípady nežiaducej udalosti:

- erytematózne papulózne erupcie hlásené ako TEAE (makulopapulárna vyrážka; 1 účastník po podaní RIS TBL);
- erytematózny plak popisovaný ako TEAE (numulárny ekzém; 1 účastník po podaní omeprazolu 40 mg – v kontexte sledovania vplyvu pH);
- vezikulózna erupcia s krustami hlásená ako TEAE (orálny herpes; 1 účastník po podaní RIS PLO POR);
- zvýšený krvný tlak a následná hypertenzia (TEAE, skupina 2).

Počas sledovania neboli zaznamenané žiadne úmrtia, závažné nežiaduce udalosti (SAE; z angl. serious AE) ani nežiaduce udalosti osobitného záujmu (AESI; z angl. AE of special interest).

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Internú validitu štúdie BP42066 považujeme za akceptovateľnú na účely preukázania bioekvivalencie medzi RIS TBL a RIS PLO POR. Štúdia bola realizovaná u zdravých dobrovoľníkov, čo je štandardný prístup pri bioekvivalenčných/farmakokinetických štúdiách; jej výsledky preto primárne odrážajú farmakokinetickú porovnateľnosť a krátkodobú tolerabilitu hodnotených liekových foriem. Neistotu zvyšuje fakt, že výsledky uvádzané DR v žiadosti boli publikované vo forme konferenčného posteru, ktorý DR neposkytol, a neprešli cez „peer-review“ proces.

Externá validita

Externú validitu štúdie BP42066 považujeme za akceptovateľnú na účely preukázania bioekvivalencie medzi RIS TBL a RIS PLO POR. Prenositeľnosť zistení na cieľovú populáciu môže byť obmedzená prísnymi exklúznymi kritériami a veľkosťou vzorky, ktorá je však pri tomto type štúdií zvyčajne nastavená na preukázanie farmakokinetickej porovnateľnosti, nie na zachytenie menej častých nežiaducich udalostí.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. Vyplývajú z predloženého typu analýzy, t. j. analýzy minimalizácie nákladov (CMA), DR s účinnosťou a dĺžkou liečby intervencie vo farmakoekonomickom modeli (FEM) nepracuje.

5.1.3 Populácia

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

5.1.4 Klinická účinnosť

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

5.1.5 Údaje o kvalite života

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

5.1.6 Klinická bezpečnosť

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

5.1.7 Náklady

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

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, RIS TBL dosahuje voči RIS PLO POR inkrementálne náklady na úrovni ■■■ € za časový horizont v dĺžke 5 rokov. Z toho dôvodu je RIS TBL pri navrhovanej úhrade ZP vo výške ■■■ €/balenie nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z.

Tabuľka 6: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	RIS TBL	RIS PLO POR	Rozdiel
Náklady (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
Náklady (diskontované)	■■■	■■■	■■■

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 7: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
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 miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že pri navrhovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z navrhovanej úhrady.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Dopad na rozpočet preložený v základnom scenári DR považujeme za pravdepodobne nadhodnotený. Celkovú neistotu považujeme za miernu. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Podobne ako v analýze minimalizácie nákladov je aj v modeli dopadu na rozpočet čas pacientov na liečbe modelovaný iba v závislosti od úmrtnosti všeobecnej populácie. Predpokladáme, že v prípade ochorenia SMA majú pacienti vyššiu pravdepodobnosť úmrtia ako všeobecná populácia, čo môže mať potenciálny vplyv na hrubý dopad.
- Z toho dôvodu vykonal NIHO analýzu scenárov aplikovaním rôznych konzervatívnych predpokladov z literatúry [21]. Medzi overované predpoklady patrilo napr. aplikovanie pomeru rizík (hodnoty 3 – 27) na pravdepodobnosť prežitia pacientov všeobecnej populácie z dôvodu reálnejšieho modelovania prežívania pacientov so SMA, a zmena veku pacientov vstupujúcich do modelu (11 – 60 rokov). V analýzach nebol pozorovaný výrazný vplyv na výsledky dopadu na rozpočet v treťom roku od kategorizácie.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Počet liečených pacientov v danom roku spolu (k poslednému mesiacu daného obdobia)	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Náklady na RIS TBL pri oficiálnej úhrade (17 702,27 €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na RIS TBL pri navrhovanej verejnej úhrade (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu RIS PLO POR (■ €/balenie)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade RIS TBL	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri navrhovanej verejnej úhrade RIS TBL	■	■	■	■	■

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

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

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet liečených pacientov v danom roku spolu (k poslednému mesiacu daného obdobia)			
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu			
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu			
Náklady na RIS TBL pri oficiálnej úhrade (17 702,27 €/balenie)			
Náklady na RIS TBL pri navrhovanej verejnej úhrade (■ €/balenie)			
Náklady na nahrádzanú liečbu RIS PLO POR (■ €/balenie)			
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade RIS TBL			
Spolu čistý dopad pri navrhovanej verejnej úhrade RIS TBL			

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta štúdie BP42066 preukázali bioekvivalenciu RIS TBL a RIS PLO POR v ukazovateli plazmatickej koncentrácie liečiva v podaní nalačno, po jedle, v prípade prehltnutí v celku aj po dispergovaní vo vode.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady RIS TBL na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.). V prípade kategorizácie lieku Evrysdi v tabletovej forme odhadujeme šetriaci dopad na rozpočet. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

RIS TBL je, podobne ako RIS PLO POR, perorálne podávaným liečivom. Je vydávaný pacientom vo verejnej lekárni a liečba prebieha v domácom prostredí. Uvedené nepredstavuje dodatočnú organizačnú záťaž pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

RIS TBL je predpisovaný na lekársky predpis podľa návrhu IO vrátane požadovaného preskripčného obmedzenia (NEU).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V rámci hodnotenia NIHO neboli poskytnuté vstupy od pacientov. Z dôvodu, že očakávame rovnaký prínos RIS TBL ako v prípade komparátora RIS PLO POR, liečivo je v oboch prípadoch podávané p.o. a je vydávané tiež vo verejnej lekárni, predpokladáme, že očakávania pacientov budú rovnaké.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

RIS TBL je podľa SPC vhodný na liečbu pacientov vo veku ≥ 2 roky s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg, v porovnaní s komparátorom RIS PLO POR, ktorý je vhodný na liečbu pacientov vo veku ≥ 2 mesiace bez obmedzenia hmotnosti [17].

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

Kedže v rámci hodnotenia nám neboli poskytnuté vstupy od pacientov, neidentifikovali sme žiadne špecifické informácie o vplyve liečby RIS TBL na prácu a každodenný život pacientov. Z dôvodu, že očakávame rovnaký prínos RIS TBL ako v prípade komparátora RIS PLO POR, liečivo je v oboch prípadoch podávané p.o. a je vydávané tiež vo verejnej lekárni, predpokladáme, že vplyv na prácu a každodenný život pacientov bude rovnaký.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na nezapojenie sa pacientov na Slovensku do hodnotenia RIS TBL, na túto otázku nevieme v dostatočnej miere odpovedať.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

U pacientok v reprodukčnom veku sa pred začiatkom liečby RIS je potrebné overiť, či nie sú tehotné. Tehotné ženy majú byť jasne upozornené na možné riziko pre plod. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití RIS u gravidných žien, avšak štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Keďže nie je známe, či môže dôjsť k poškodeniu dojčeného dieťaťa (štúdie na zvieratách preukázali uvoľňovanie RIS do materského mlieka), odporúča sa počas liečby nedojsť. Na základe nálezov z predklinických štúdií existuje možnosť zníženia mužskej fertility počas liečby. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách sa predpokladá, že účinky na spermatické bunky sú reverzibilné po ukončení liečby RIS [17].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Evrysdi; Dostupné 06/2026 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39331>; Plné znenie dodané cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR.
- [2] Alias L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum Genet. 2009 Feb;125(1):29-39.
- [3] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015;51(2):157-67.
- [4] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995 Jan 13;80(1):155-65.
- [5] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33(4):831-46.
- [6] Verhaart IEC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4 and 12(1):124.
- [7] Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet. 2002 Feb;70(2):358-68.
- [8] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet 2008;371(9630):2120-33. pp. 2120-33.
- [9] Haberlová J., Slabá A., Hedvičáková P., Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výskum. [Neurol pro praxi] s.l. : Solen, 2016. Vol. 17(6).
- [10] Mitchell R et al. Spinal muscular atrophy, The Lancet, Volume 371, Issue 9630, 2008, Pages 2120-2133, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6).
- [11] Bulbar Nerve Britannica, dostupné na: <https://www.britannica.com/science/human-nervous-system-disease/Optic-nerve#ref754591>.
- [12] Časová os medzinárodných odporúčaní International Standards of Care for Spinal Muscular Atrophy vydaných komisiou (International Standard of Care Committee for SMA). Dostupné 06/2026 z <https://www.guidelinecentral.com/insights/july-2025-spinalmuscularatrophy-guideline-realtime/>
- [13] Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2018;28(3):197-207.
- [14] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-15.
- [15] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007 Aug;22(8):1027-49.
- [16] Walter, Maggie C. et al. 'Improving Care and Empowering Adults Living with SMA: A Call to Action in the New Treatment Era'. 1 Jan. 2021 : 543 – 551.
- [17] EMA; Evrysdi: Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné 06/2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA; Evrysdi. Dostupné 06/2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>
- [19] Kletzl H, et al. Bioequivalence and food effect assessment for a room-temperature stable risdiplam tablet formulation in healthy volunteers [poster]. Presented at: 2024 Cure SMA Annual SMA Research & Clinical Care Meeting; 2024 Jun 5-7; Austin, TX, USA.
- [20] Kletzl H, et al. Bioavailability and bioequivalence of risdiplam tablets in healthy volunteers [poster]. Presented at: 28th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS); 2023 Oct 3-7; Charleston, USA.
- [21] Viscidi E, Juneja M, Wang J, Wang N, Li L, Farwell W, Bhan I, Makepeace C, Laird K, Kupelian V, Eaton S, Dilley A, Hall S. Comparative All-Cause Mortality Among a Large Population of Patients with Spinal Muscular Atrophy Versus Matched Controls. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):449-457. doi: 10.1007/s40120-021-00307-7. Epub 2021 Dec 22. Erratum in: Neurol Ther. 2022 Jun;11(2):929-930. doi: 10.1007/s40120-022-00357-5.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii komunikovali 1 žiadosť o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 07.07.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 09.07.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
V navrhovanom indikačnom obmedzení (IO) evidujeme širšiu populáciu pacientov v porovnaní s SPC pre tabletovú formu podania (v DR navrhovanom IO pacienti starší ako 2 mesiace bez obmedzenia hmotnosti a v SPC starší ako 2 roky a s obmedzením hmotnosti na pacientov nad 20 kg). Žiadame DR o vysvetlenie z akého dôvodu dochádza k uvedenej diskrepancii v špecifikácii populácie.	DR objasnil, že IO je v prípade oboch foriem lieku Evrysdi identické. Obmedzenie na vyšší vek a hmotnosť v prípade Evrysdi TBL je zahrnuté v časti dávkovanie v predmetnom SPC. Z toho dôvodu nebude môcť s prihliadnutím na dávkovanie definované v samotnom SPC dochádzať k situácii, v ktorej by ošetrojúci lekár indikoval liečbu Evrysdi TBL pre pacientov mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 20 kg, keďže by šlo o indikovanie off-label).	Odpoveď neakceptujeme . Viac v kapitole 3.6.