

Liečivo teprotumumab (Tepezza) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri jej intolerancii alebo ak je táto liečba kontraindikovaná

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

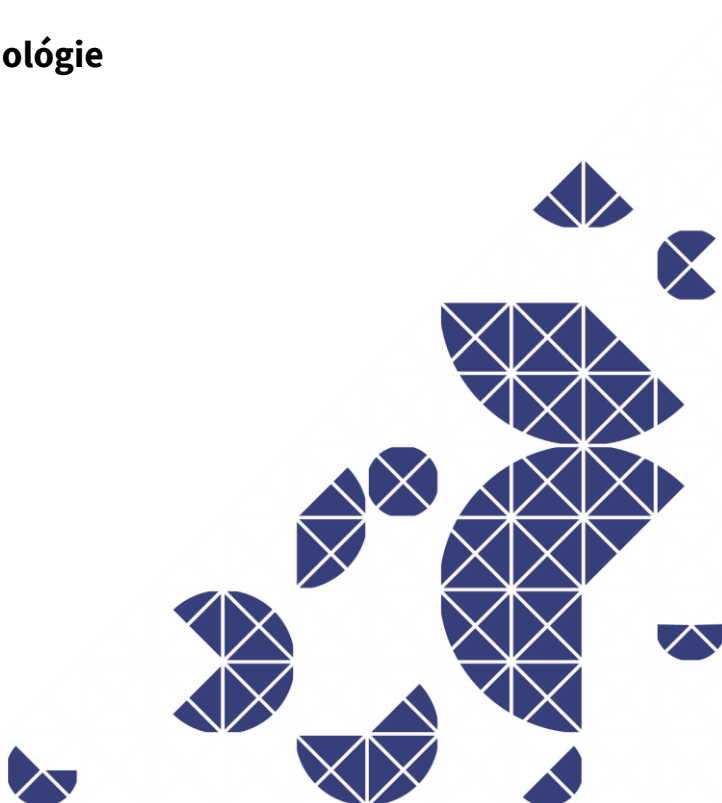
Číslo žiadosti:
39564

ATC skupina:
L04AG13

ŠÚKL kód:
0745F

Publikované dňa:
05.10.2026

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 Tepezza v indikácii na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie u dospelých pacientov po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná. **Liek Tepezza nespĺňa podmienky kategorizácie, keďže držiteľ registrácie (DR) nedodal spoľahlivé klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Tepezza voči relevantnému komparátoru najlepšia podporná starostlivosť (BSC).** Vzhľadom na navrhovanú indikáciu lieku Tepezza je komparátorom BSC, definovaná ako terapeutický mix liečebných možností dostupných v slovenskej klinickej praxi. DR považuje za BSC stav bez aktívnej štandardne hradenej systémovej liečby. Takto definovaná BSC však nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku, a preto ju nie je možné akceptovať ako relevantný komparátor. Žiadosti teda nie je možné vyhovieť podľa §16 ods. 4, písm. h) so zohľadnením §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodologickej príručke MZ SR k tejto vyhláške.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Endokrinná orbitopatia (EO) je autoimunitné ochorenie a najčastejší extratyreoidálny prejav Gravesovej choroby, ktoré môže v zriedkavých prípadoch postihnúť aj pacientov s eutyreózou alebo chronickou autoimunitnou tyreoiditídou. Po aktívnej fáze trvajúcej zvyčajne 6–24 mesiacov môžu pretrvávajúť trvalé štrukturálne zmeny a funkčné či estetické následky, najmä exoftalmus a diplopia. Prognóza závisí od závažnosti a aktivity ochorenia, včasnosti liečby a rizikových faktorov. Podľa odborníkov sú v súčasnosti liečebné možnosti po zlyhaní kortikosteroidov výrazne limitované a liečebný postup je individuálny v závislosti od klinického stavu pacienta.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TEP** = teprotumumab
Liek Tepezza nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan Status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **BSC** = najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care) definovaná ako terapeutický mix liečebných možností dostupných v slovenskej klinickej praxi.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Z dôvodu absencie komparatívnych dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nie je možné spoľahlivo stanoviť prínos TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix zahŕňajúci imunosupresívnu liečbu, rádioterapiu a symptomatickú liečbu. DR nepredložil priame ani nepriame porovnanie TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix.** Klinické dôkazy o TEP, ktoré DR predložil, sledujú účinnosť a bezpečnosť TEP voči placebo (PLA). Tieto štúdie nespĺňajú kritériá definované v rámci PICO, keďže neobsahujú komparatívne rameno s BSC definovanou ako terapeutický mix. V prípade absencie priamych údajov sa očakáva, že DR predloží kvalitné nepriame porovnanie, ktoré bude zahŕňať jasne popísanú metodiku, odôvodnený výber vstupných údajov, porovnanie charakteristík pacientov a analýzu neistoty. DR však po výzve nepredložil žiadne priame ani nepriame porovnanie a trval na BSC definovanej ako stave bez aktívnej štandardne hradenej systémovej liečby.
- DR v odpovedi na výzvu doplnil porovnanie s rituximabom ako zástupcom imunosupresívnej liečby prostredníctvom alternatívneho scenára farmakoekonomického modelu (FEM). Rituximab nepovažujeme za reprezentatívneho zástupcu imunosupresívnej liečby v terapeutickom mixe vzhľadom na jeho veľmi nízke zastúpenie v klinickej praxi SR (< 5 %). Okrem toho, alternatívny scenár FEM nie je možné považovať za validné porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti, keďže ide o naivné porovnanie, ktoré nemá dostatočnú metodickú kvalitu.

- Okrem hlavného zdroju limitácie klinického dôkazu, ktorým je absencia porovnania TEP s relevantným komparátorom, sú výsledky z predložených randomizovaných PLA kontrolovaných štúdií a extenznej štúdie s liečbou TEP zaťažené limitáciami v internej a externej validite. Obmedzenia internej validity vyplývajú najmä z odchýlok v charakteristikách sledovanej populácie, rozdielných nežiaducich účinkov a s nimi spojeným ohrozením zaslepenia, z veľkosti sledovaných populácií, krátkej doby sledovania a subjektívneho hodnotenia diplopie. Limitáciou v externej validite štúdií je vysoko selektovaná populácia pacientov, ktorá nemusí zodpovedať populácii definovanej v požadovanom indikačnom obmedzení.
- **Kanadská agentúra pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) vydala hodnotenie lieku Tepezza v indikácii na liečbu pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO, v ktorom neodporúčala jeho hradenie v prvej a ďalších líniiach liečby.** Z dôvodu metodologických obmedzení dostupných dôkazov CDA-AMC nedokázala potvrdiť, že TEP prináša oproti dostupnej liečbe porovnateľný alebo vyšší klinický prínos.
- **Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. National Institute for Health and Care Excellence) vydal návrh odporúčania pre liek Tepezza v indikácii na liečbu pacientov so stredne závažnou až závažnou EO v prvej a ďalších líniiach liečby, v ktorom neodporúčal jeho používanie** vzhľadom na neistotu klinických dôkazov. Zdrojom neistoty v hodnotení NICE bol aj nedostatočný klinický dôkaz v druhej línii liečby.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Tepezza nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal klinický prínos voči relevantnému komparátoru BSC definovanej ako terapeutický mix. DR nedodal spoľahlivý dôkaz pre porovnanie intervencie s relevantným komparátorom, a preto nebolo možné vyhodnotiť jej nákladovú efektívnosť. Žiadosti teda nie je možné vyhovieť podľa §16 ods. 4, písm. h) so zohľadnením §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodologickej príručke MZ SR k tejto vyhláške.**
- V odpovedi na výzvu DR nepredložil klinický dôkaz o účinnosti TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix. V základnom scenári farmakoekonomického modelu (FEM) DR modeloval prínos TEP voči BSC definovanej ako stav bez aktívnej štandardne hradenej systémovej liečby. Tento komparátor nepovažujeme za relevantný vzhľadom na existenciu liečebných možností pre pacientov s predmetnou indikáciou v slovenskej praxi. Z dôvodu nepredloženia priameho alebo nepriameho klinického dôkazu o účinnosti intervencie voči komparátoru nie je možné spoľahlivo stanoviť klinický prínos TEP voči BSC a následne zhodnotiť a stanoviť nákladovú efektívnosť intervencie.

Dopad na rozpočet

- Vzhľadom na to, že odporúčame nevyhovieť žiadosti, dopad na rozpočet predpokladáme nulový.

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	4
Použité skratky	5
Časový priebeh hodnotenia	7
Informácie o dokumente	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	12
2.4. Metodické limitácie	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)	17
3.3. Opis intervencie (B0001)	20
3.4. Registrácia technológií (A0020)	21
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)	21
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	24
4.2. Výsledky účinnosti	25
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	29
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	30
7.1. Etická analýza	30
7.2. Organizačné aspekty	31
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	32
7.4. Právne aspekty	33
8. Zdroje	34
9. Appendix	35
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	35
9.2. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	44
9.3. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	44
9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie	44

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	24

Obrázky

Obrázok 1: Schéma patogenézy EO	15
Obrázok 2: Diagnostika závažnosti EO	16
Obrázok 3: Hodnotenie aktivity ochorenia podľa CAS	16
Obrázok 4: Manažment pacienta s EO	19
Obrázok 5: Mechanizmus účinku TEP	20

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť, z angl. Adverse Event
ATA/ETA	Americká asociácia pre štítnu žľazu, Európska asociácia pre štítnu žľazu, z angl. American Thyroid Association, European Thyroid Association
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv, z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product
BIA	Analýza dopadu na rozpočet, z angl. Budget Impact Analysis
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť, z angl. Best Supportive Care
CAS	Skóre klinickej aktivity, z angl. Clinical Activity Score
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CE	Označenie európskej zhody, z fr. Conformité Européenne
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
DON	Dystyroidná optická neuropatia
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch, z angl. Evidence-Based Medicine
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
END	Endokrinológ
EO	Endokrinná orbitopatia
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, z angl. The EuroQoL five-dimensions
EUGOGO	Európska skupina pre Gravesovu orbitopatiu, z angl. European Group on Graves' orbitopathy
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
ft3	Voľný trijódtyronín, z angl. Free Triiodothyronine
ft4	Voľný tyroxín, z angl. Free Thyroxine
GK	Glukokortikoidy
GO	Gravesova orbitopatia
GD	Gravesova choroba, z angl. Graves' disease
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím, z angl. Health Related Quality of Life
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment
IBD	Zápalové ochorenie čriev, z angl. Inflammatory Bowel Disease
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio
IgG1	Protilátka triedy imunoglobulínu G1
IGF-1R	Inzulínu podobný rastový faktor 1, z angl. Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IO	Indikačné obmedzenie
IVGC	Intravenózne glukokortikoidy
IVMP	Intravenózne metylprednizolón
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
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OPH	Oftalmológ
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele, z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes
PLA	Placebo
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-Adjusted Life Year
RAI	Rádioaktívny jód
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia, z angl. Randomized Controlled Trial
RT	Rádioterapia

RTX	Rituximab
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
SÚKL	Český Státní ústav pro kontrolu léčiv, z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TCZ	Tocilizumab
TEP	Teprotumumab
TRAb	Protilátka proti TSH receptoru, z angl. TSH Receptor Antibodies
TSH	Tyreotropný hormón, z angl. Thyroid-Stimulating Hormone
TSHR	Receptor pre tyreotropný hormón, z angl. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor
TSI	Tyreostimulačný imunoglobulín
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	31.04.2026
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	05.08.2026 – 01.09.2024 (30.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 01.09.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	05.10.2026
Trvanie hodnotenia	130 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Miroslava Dunárová

Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.

Rola autorov: MD je prvou autorkou hodnotenia; DD dohliadal na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7).

Podpora

Klinickí odborníci:

Odborník A:

MUDr. Beáta Bušányová, PhD., MBA

Odborník B:

MUDr. Henrik Egyenes-Pörsök

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

Dunárová M., Dobrovodský D.: Liečivo teprotumumab (Tepezza) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri jej intolerancii alebo ak je táto liečba kontraindikovaná. Štandardné hodnotenie lieku číslo L252; 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 č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Endokrinná orbitopatia • MKCH-10¹: E05.0 + H06.2 Indikácia podľa EMA²: • TEPEZZA je indikovaná dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej endokrinnej orbitopatie (Thyroid Eye Disease, TED). Indikačné obmedzenie požadované držiteľom registrácie: • Hradená liečba je indikovaná u dospelých pacientov na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnej orbitopatie (thyroid eye disease, TED) po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať na Očnej klinike SZU a UNB Nemocnica sv. Cyrila a Metoda a na V. internej klinike LF UK a UNB Nemocnica Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava, na II. očnej klinike SZU a na II. internej klinike SZU FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Endokrinologickom oddelení Národného endokrinologického a diabetologického ústavu n. o. v Ľubochni, na Očnom oddelení, Rastislavova 43 a na I. internej klinike UPJŠ LF a UNLP, Tr.SNP č.1, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne (ZP). • Návrh preskripčného obmedzenia: END (endokrinológ), OPH (oftalmológ).
Intervencia (Intervention)	
	Teprotumumab (liek Tepezza) • Teprotumumab je humánna monoklonálna protilátka triedy imunoglobulínu G1 produkovaná technológiou rekombinantnej DNA v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka. • Predpokladá sa, že teprotumumab sa viaže na inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF-1R) a inhibuje jeho aktiváciu, vrátane signalizácie komplexu receptora IGF-1R a receptora pre tyreotropný hormón v orbitálnych fibroblastoch.

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

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

	Dávkovanie intervencie sa určuje podľa skutočnej telesnej hmotnosti pacienta. Liečba pozostáva z 8 intravenózných infúzií podávaných v trojtýždňových intervaloch, pričom odporúčaná prvá dávka je 10 mg/kg, po ktorej nasleduje 7 dávok po 20 mg/kg.
Komparátor (Comparator)	
	BSC (najlepšia podporná starostlivosť , z angl. Best Supportive Care)
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (celkové prežívanie, z angl. Overall Survival) Morbidita - Odpoveď z hľadiska exoftalmu - Zníženie skóre klinickej aktivity (CAS) o ≥ 2 body a súčasné zníženie exoftalmu o ≥ 2 mm 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, z angl. Randomized Clinical Trials) 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 (EBM, z angl. Evidence-Based Medicine)
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

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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované MZ SR⁴, EUGOGO⁵ a konsenzus ATA/ETA⁶.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁷, CDA-AMC⁸).

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.

⁴ Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

⁵ European Group on Graves' orbitopathy

⁶ American Thyroid Association and European Thyroid Association

⁷ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence.

⁸ CDA-AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 01.07.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 01.07.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej oftalmologickej spoločnosti a Slovenskej endokrinologickej spoločnosti a hlavná odborníčka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre oftalmológiu, hlavný odborník MZ pre endokrinológiu a krajskí odborníci MZ pre oftalmológiu a endokrinológiu (z Trnavy a Košíc). Do hodnotenia sa zapojil jeden z hlavných odborníkov a jeden z krajských odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 01.07.2026. Do hodnotenia sa nezapojili.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov 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)

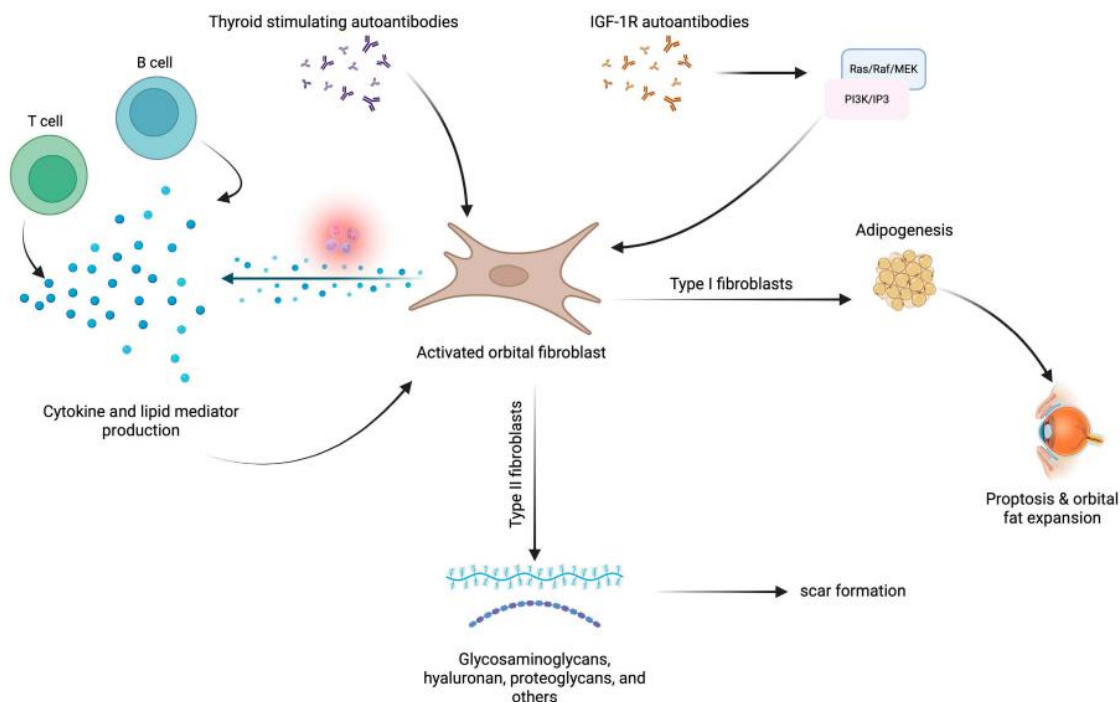
Ochorenie

Endokrinná orbitopatia (EO), tiež označovaná ako Gravesova orbitopatia (GO), je autoimunitné ochorenie predstavujúce najčastejší extratyreoidálny prejav Gravesovej choroby (GD, z angl. Graves' disease), čo je autoimunitné ochorenie štítnej žľazy. V zriedkavých prípadoch sa ochorenie vyskytuje aj u pacientov s eutyreózou (normálnou fyziologickou činnosťou štítnej žľazy) alebo u pacientov s anamnézou chronickej autoimunitnej tyreoiditídy [1].

Patogenéza EO nie je úplne objasnená, je to komplexný proces, ktorý sa stále intenzívne skúma. Jej kľúčovým mechanizmom je nekontrolovaná aktivácia a proliferácia orbitálnych fibroblastov (Obrázok 1). Tento proces je spúšťaný produkciou autoprotilátok namierených proti receptoru pre tyreotropný hormón (TSHR, z angl. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor) a ďalej je ovplyvnený zapojením receptora pre inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF-1R, z angl. Insulin-like Growth Factor 1 Receptor), s ktorým TSHR na orbitálnych fibroblastoch tvorí funkčný signálny komplex. Aktivované fibroblasty následne diferencujú na adipocyty alebo myofibroblasty, čo vedie k expanzii orbitálneho tuku a zjazveniu tkanív. Zápalovú reakciu ďalej zosilňuje infiltrácia imunitných buniek, najmä T-lymfocytov, B-lymfocytov a makrofágov, ktoré do orbitálneho tkaniva migrujú prostredníctvom chemotaxie. Tieto bunky uvoľňujú prozápalové cytokíny a lipidové mediátory, čím podporujú ďalšiu produkciu glykozaminoglykánov a hyalurónanu, čo prispieva k rozvoju klinických príznakov [1,2].

Incidencia ochorenia dosahuje u mužov 0,54 – 0,9 a u žien 2,67 – 3,3 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne, pričom prevažujú mierne a neprogresívne klinické formy. V populácii pacientov s GD dosahuje celková prevalencia EO až 40 %. Stredne závažné až závažné formy postihujú približne 6 % pacientov, zatiaľ čo zrak ohrozujúce stavy sa vyskytujú u 0,5 % pacientov s týmto ochorením [1].

Obrázok 1: Schéma patogenézy EO



Zdroj: [2]

Rizikové faktory ochorenia

Rizikové faktory vzniku a závažnosti EO možno rozdeliť na neovplyvniteľné a ovplyvniteľné. Medzi neovplyvniteľné rizikové faktory patria vyšší vek, mužské pohlavie z pohľadu závažnosti EO, ženské pohlavie z pohľadu incidencie a genetická predispozícia. K významným ovplyvniteľným rizikovým faktorom patrí najmä fajčenie, terapeuticky nekontrolovaná dysfunkcia štítnej žľazy a liečba hypertyreózy rádioaktívnym jódom (RAI). U pacientov s GD fajčenie výrazne zvyšuje riziko vzniku EO, zhoršuje jej závažnosť a znižuje odpoveď na imunosupresívnu liečbu. Ďalšími potenciálne modifikovateľnými faktormi sú oxidačný stres a zvýšené sérové hladiny protilátok proti TSHR (TRAb, z angl. TSHR Antibodies), ktoré môžu byť ovplyvnené liečbou hypertyreózy. Diabetes, obštrukčné spánkové apnoe a nedostatok vitamínu D boli tiež označené za potenciálne rizikové faktory [2,3].

Závažnosť a symptómy

Závažnosť EO (Obrázok 2) sa klasifikuje na základe objektívne merateľných parametrov a vplyvu na kvalitu života pacienta na miernu, stredne závažnú až závažnú a zrak ohrozujúcu (veľmi závažnú) EO [1].

EO prebieha v dvoch fázach – aktívnej zápalovej fáze a následnej neaktívnej fáze. Trvanie aktívnej fázy je individuálne, zvyčajne dochádza k ústupu zápalovej aktivity po 6 až 24 mesiacoch. Po jej odznení môžu pretrvávajúť trvalé štrukturálne zmeny orbitálnych tkanív, ktoré spôsobujú estetické deformity aj poruchy zrakových funkcií [1,2]. Najpoužívanejším hodnotením aktivity EO je skóre klinickej aktivity (CAS, z angl. Clinical Activity Score), ktoré hodnotí retrobulbárnu bolesť, začervenanie a edém mihalníc. Pri vstupnom vyšetrení sa odporúča 7-bodová verzia CAS (iniciálne hodnotenie: 1 - 7 bodov), zatiaľ čo 10-bodová verzia (hodnotenie po 1 až 3 mesiacoch: 1 - 10 bodov) slúži na sledovanie zmien v čase a pridáva tri kritériá: zhoršenie exoftalmu, očnej motility a zrakové ostrosti (Obrázok 3) [1].

Obrázok 2: Diagnostika závažnosti EO

Závažnosť	Charakteristika
Mierna EO	Prejavy EO majú malý vplyv na kvalitu života pacienta ¹ a neodôvodňujú potrebu systémovej imunomodulačnej a/alebo chirurgickej terapie. Je prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich znakov: - retrakcia mihalnice < 2 mm - mierne postihnutie mäkkých tkanív (začervenanie a edém) - exoftalmus < 3 mm nad horný limit² pre danú rasu a pohlavie - žiadna alebo intermitentná³ diplopia - expozičné poškodenie rohovky dobre kontrolovateľné lubrikanciami
Stredne závažná až závažná EO	Kvalita života pacienta je ovplyvnená významne ¹ na odôvodnenie rizika imunomodulačnej (pri aktívnej EO) alebo chirurgickej (pri neaktívnej EO) terapie. Sú prítomné 2 alebo viac nasledujúcich znakov: - retrakcia mihalnice ≥ 2 mm - stredne závažné alebo závažné postihnutie mäkkých tkanív - exoftalmus ≥ 3 mm nad horný limit pre danú rasu a pohlavie - nekonštantná alebo konštantná³ diplopia
Zrak ohrozujúca (veľmi závažná) EO	Prítomná je dystyroidná optická neuropatia (DON) a/alebo poškodenie rohovky nedostatočne kontrolované lubrikanciami a/alebo subluxácia bulbu.

¹viď. dotazník kvality života;

²horný limit je závislý na pohlaví a rase; belosi: ženy 19 mm a muži 21 mm, afroameričania: ženy 23 mm a muži 24 mm, aziati: ženy 16 mm a muži 17 mm (Thajčania) alebo 18,6 mm (Číňania); pre stredne závažnú až závažnú formu svedčí tiež stranová asymetria a zmena v čase o ≥ 3 mm;

³intermitentná diplopia: prítomná iba po záťaži očí, nekonštantná diplopia: prítomná iba v niektorom pohľadovom smere, konštantná diplopia: prítomná aj v primárnom postavení; EO: endokrinná orbitopatia

Zdroj: [1]

Obrázok 3: Hodnotenie aktivity ochorenia podľa CAS

Iniciálne hodnotenie (1 – 7 bodov)	Spontánna retrobulbárna bolesť
	Retrobulbárna bolesť vyvolaná pohybom očí
	Začervenanie mihalníc
	Začervenanie spojoviek (hyperémia)
	Edém caruncula lacrimalis a/alebo plica semilunaris
	Edém mihalníc
	Chemóza (edém spojoviek)
Hodnotenie po 1 až 3 mesiacoch (1 – 10 bodov)	Zväčšenie exoftalmu ≥ 2 mm
	Zhoršenie očnej motility v ktoromkoľvek smere ≥ 8°
	Pokles zrakovéj ostrosti o ≥ 1 riadok na Snellenovom optotype
Jeden príznak znamená jeden bod. Iniciálne hodnotenie - maximálne skóre 7 • Aktívna EO ≥ 3/7 príznakov • Neaktívna EO < 3/7 príznakov Každé ďalšie hodnotenie aktivity - maximálne skóre 10 • Aktívna EO ≥ 4/10 príznakov • Neaktívna EO < 4/10 príznakov	

CAS – clinical activity score (skóre klinickej aktivity); EO – endokrinná orbitopatia

Zdroj: [1]

Relapsy EO sú možné najmä u fajčiarov alebo pri pretrvávajúcich protilátkach proti TSHR, liečbe RAI či pri prerušení liečby steroidmi u pacientov so stredne závažnou až závažnou EO [2].

Klinické prejavy EO v skorých štádiách zahŕňajú najmä príznaky súvisiace s postihnutím povrchu oka a mäkkých tkanív očnice, ako sú suchosť očí, chemóza (opuch spojovky), periorbitálny opuch a fotofóbia. Ďalej sa pri EO

v dôsledku zápalového opuchu a obmedzenia funkcie okohybných svalov veľmi často objavujú retrakcia očných viečok, exoftalmus (alebo proptóza, označuje nadmerné vysunutie očných buliev smerom dopredu) a diplopia (dvojité videnie). Najťažšou formou je zrak ohrozujúca EO, ktorá sa prejavuje predovšetkým dystyroidnou optickou neuropatiou (DON) a/alebo závažnou expozičnou keratopatiou. DON sa klinicky prejavuje znížením zrakovkej ostrosti, poruchou farebného videnia a výpadkami zorného poľa [2].

EO významne znižuje kvalitu života pacientov. Klinické prejavy obmedzujú každodenné aktivity a zmeny vzhľadu môžu viesť k psychickým a sociálnym problémom. Miera zhoršenia kvality života spravidla koreluje s aktivitou a závažnosťou ochorenia a môže pretrvávajúť dlhodobo [1].

Prognóza EO je individuálna a závisí predovšetkým od aktivity a závažnosti ochorenia, ako aj od včasného stanovenia diagnózy a správne zvolenej liečby. U väčšiny pacientov vedie stabilizácia funkcie štítnej žľazy v kombinácii s cieľenou terapiou k čiastočnému alebo úplnému ústupu očných prejavov. U časti pacientov však môžu pretrvávajúť trvalé následky, najmä exoftalmus, diplopia alebo zmeny vzhľadu, ktoré si často vyžadujú chirurgickú korekciu. Medzi faktory spojené s nepriaznivejšou prognózou patria predovšetkým fajčenie, nedostatočne kontrolovaná alebo dlhodobo neliečená hypertyreóza a oneskorené začatie liečby [1].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Pre liečbu EO je na Slovensku dostupný štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) z roku 2026, vypracovaný odborníkmi z oblasti endokrinológie a oftalmológie [1]. ŠDTP vychádza z odporúčaní Európskej skupiny pre Gravesovu orbitopatiu z roku 2021 (EUGOGO, z angl. European Group on Graves' Orbitopathy) [4] a konsenzu Americkéj asociácie pre štítnu žľazu a Európskej asociácie pre štítnu žľazu z roku 2022 (ATA/ETA, z angl. American Thyroid Association, European Thyroid Association) [3].

Liečebný manažment EO je individualizovaný a závisí od aktivity, závažnosti, trvania a priebehu EO, jej vplyvu na kvalitu života pacienta, terapeutických cieľov, veku pacienta, prítomnosti komorbidít, preferencií pacienta, ako aj dostupnosti a nákladov na jednotlivé liečebné možnosti. Kompletný algoritmus manažmentu pacienta s EO podľa ŠDTP je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 4) [1].

U pacientov so stredne závažnou až závažnou EO je liečba podmienená aktivitou ochorenia. V aktívnej fáze ochorenia je cieľom liečby potlačenie zápalu, zastavenie progresie ochorenia a zmiernenie očných prejavov najmä prostredníctvom medikamentózne liečby. Naopak, pri neaktívnej fáze EO je liečba zameraná predovšetkým na korekciu pretrvávajúcich anatomických a funkčných následkov ochorenia pomocou rehabilitačných chirurgických výkonov. Vo výnimočných prípadoch môže byť chirurgická intervencia nevyhnutná aj počas aktívnej fázy ochorenia [3].

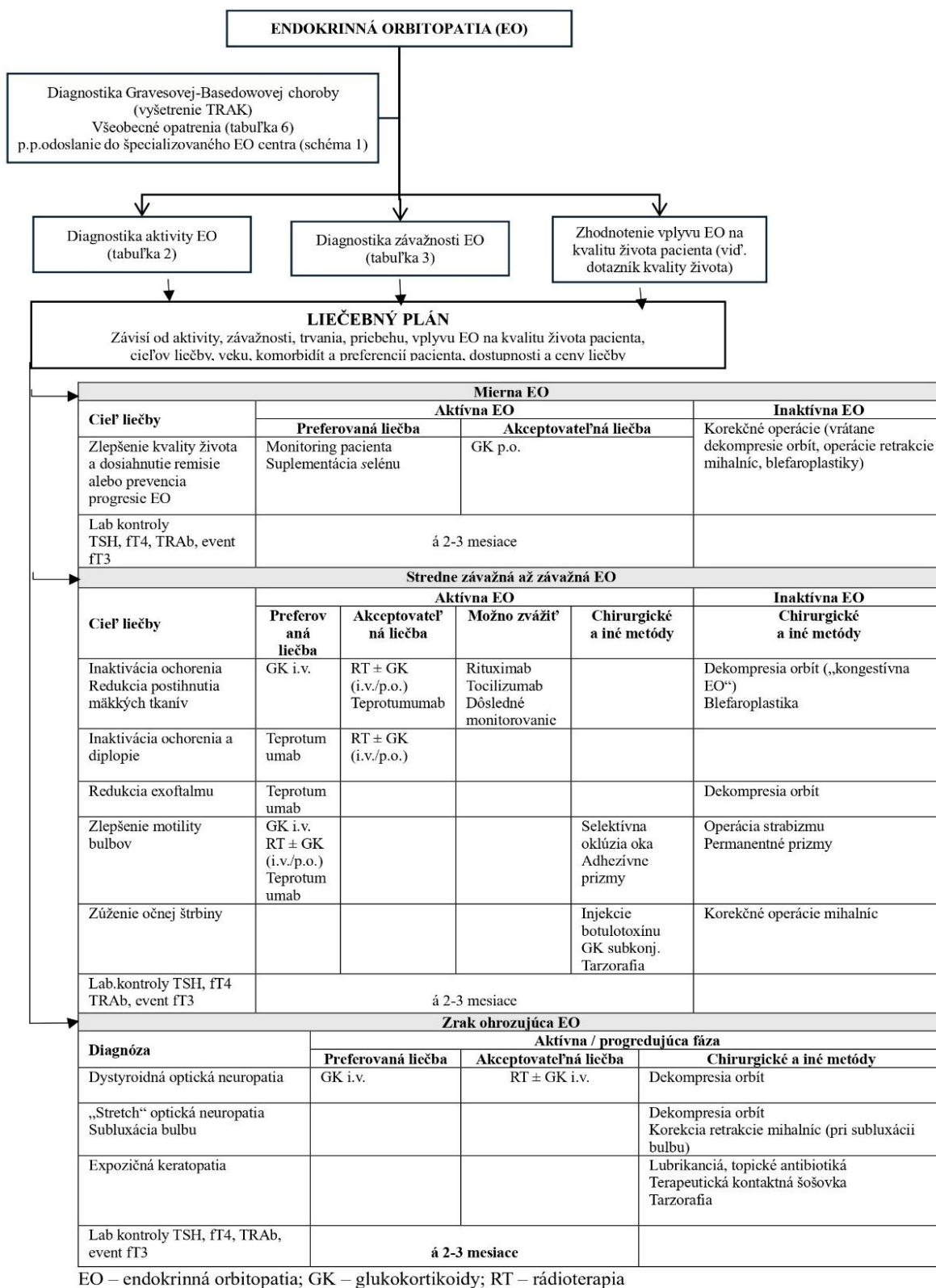
Podľa EUGOGO je pri stredne závažnej až závažnej aktívnej EO odporúčanou liečbou v prvej línii kombinácia intravenózneho metylprednizolónu (IVMP) a mykofenolátu (mykofenolát sodný, prípadne mykofenolát mofetil). Alternatívou, najmä pri diplopii, výraznom exoftalme alebo závažnom zápale mäkkých tkanív, je vysoko dávkovaný IVMP. Po nedostatočnej odpovedi na liečbu prvej línie EUGOGO uvádza šesť možností liečby druhej línie - opakovanie IVMP, kombináciu glukokortikoidov s cyklosporínom alebo azatioprínom, orbitálnu rádioterapiu s glukokortikoidmi, teprotumumab (TEP), rituximab (RTX) alebo tocilizumab (TCZ) [4].

Pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO, ktorí na liečbu intravenóznymi glukokortikoidmi (IVGC, z angl. Intravenous Glucocorticoids) nereagujú, reagujú len čiastočne alebo takúto liečbu netolerujú, sú podľa ATA/ETA liečení imunomodulačnou/imunosupresívnou terapiou, konkrétne liekmi RTX, TCZ či TEP. Hoci TEP v čase publikovania konsenzu ATA/ETA nebol schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA, z angl. European Medicines Agency), odporúčania ho už zaraďovali medzi terapeutické možnosti ako preferovanú liečbu u pacientov, u ktorých je hlavným terapeutickým cieľom redukcia exoftalmu a ako jednu z terapeutických možností pri liečbe diplopie alebo liečbe s cieľom zlepšenia motility bulbov. Tento prístup následne prevzal aj slovenský ŠDTP. Rádioterapia je podľa ŠDTP taktiež jednou z možností liečby zameranej na zlepšenie diplopie a motility bulbov, pričom ju možno kombinovať s perorálnymi alebo intravenóznymi glukokortikoidmi. Ďalšou terapeutickou možnosťou u pacientov

s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na IVGC je opakovanie cyklu IVGC, pričom celková kumulatívna dávka metylprednizolónu nemá presiahnuť 8 g. U pacientov bez progresie ochorenia a bez významných klinických príznakov možno zvoliť aj stratégiu dôsledného monitorovania (angl. *watchful monitoring*). Pravidelné laboratórne kontroly parametrov (tyreotropný hormón, TSH, z angl. Thyroid-Stimulating Hormone; voľný tyroxín, fT4, z angl. Free Thyroxine; TRAb; prípadne voľný trijódtyronín, fT3, z angl. Free Triiodothyronine) sa odporúčajú v intervale každé 2 až 3 mesiace [1,3].

Podľa osloveného odborníka A je pri pretrvávajúcej reziduálnej zmene následnou liečbou orbitálna dekompresia, operácia okohybných svalov, operácia mihalníc.

Obrázok 4: Manažment pacienta s EO



Zdroj: [1]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Manažment EO je na Slovensku od 1. januára 2026 štandardizovaný prostredníctvom ŠDTP „Diagnostika a liečba endokrinnej orbitopatie“, ktorý vychádza z aktuálnych odporúčaní EUGOGO a konsenzu ATA/ETA. Súčasná klinická prax pri liečbe EO podľa odborníka zahŕňa komplexný terapeutický postup pozostávajúci zo stabilizácie tyreoidálnej funkcie, nefarmakologických opatrení (najmä ukončenia fajčenia, používania lubrikačnej liečby), ako aj cielej imunosupresívnej liečby. V selektovaných prípadoch môže byť indikovaná orbitálna rádioterapia a po stabilizácii ochorenia je možné pristúpiť k chirurgickej liečbe reziduálnych prejavov.

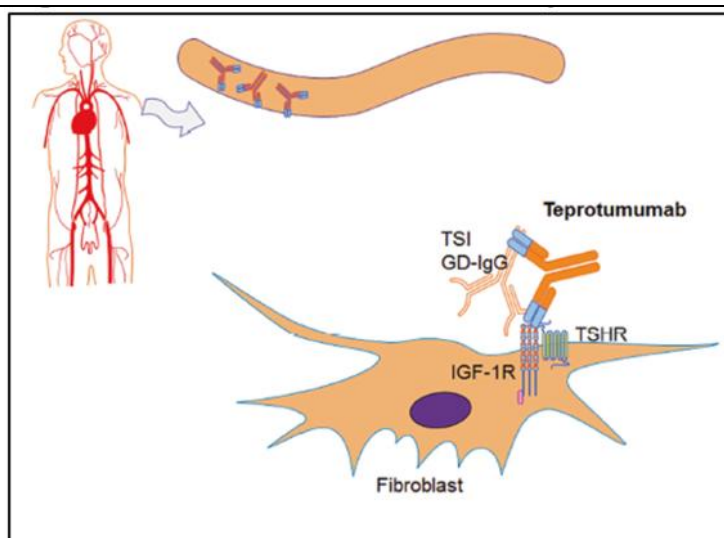
Terapeutické možnosti u dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri ich intolerancii alebo kontraindikácii sú podľa odborníkov v súčasnosti limitované, pretože cielej biologická liečba pre túto populáciu nie je v súčasnosti na Slovensku dostupná. V klinickej praxi sa však podľa odborníka A využívajú najmä individuálne zvolené imunosupresívne režimy, rádioterapia, symptomatická liečba a následná chirurgická rehabilitácia. Podľa odborníka B sa v klinickej praxi v druhej línii liečby využívajú v rámci imunosupresívnych režimov aj opakované pulzy IVGC alebo kombinácia glukokortikoidov s mykofenolátom mofetilom a v ojedinelých prípadoch (<5 %) sa pacientom podáva *off-label* liečba RTX. Odborník B tiež uvádza, že presné percentuálne zastúpenie používaných liečebných prístupov nie je známe a môže sa medzi jednotlivými pracoviskami líšiť.

Pacienti s EO sú dlhodobo sledovaní špecialistami v odbore endokrinológia a oftalmológia s cieľom monitorovať stabilitu ochorenia a manažovať prípadné reziduálne prejavy [1, 5, 6].

3.3. Opis intervencie (B0001)

TEP je plne humánna monoklonálna protilátka triedy imunoglobulínu G1 (IgG1), produkovaná technológiou rekombinantnej DNA v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka. Je inhibítorom receptora pre inzulínu podobný rastový faktor 1 (IGF-1R). Podľa držiteľa registrácie (DR) nebol mechanizmus účinku TEP pri EO úplne objasnený. Predpokladá sa, že sa viaže na IGF-1R a inhibuje jeho aktiváciu, vrátane signalizácie komplexu IGF-1R/TSHR (Obrázok 5). Tým má zasahovať do patofyziologických mechanizmov EO. Aktivácia signalačného komplexu TSHR/IGF-1R v orbitálnych fibroblastoch vedie k ich aktivácii, zápalu a expanzii tukového a svalového tkaniva orbity. Blokováním signalizácie sprostredkovanej receptormi IGF-1R a TSHR má TEP inhibovať stimulačné účinky patogénnych autoprotilátok vrátane tyreostimulačných imunoglobulínov (TSI) na orbitálne fibroblasty [7].

Obrázok 5: Mechanizmus účinku TEP



Zdroj: [7]

Dávkovanie TEP sa stanovuje podľa skutočnej telesnej hmotnosti pacienta. Odporúčaná počiatočná dávka je 10 mg/kg, po ktorej nasleduje 7 dávok 20 mg/kg podávaných intravenóznou infúziou v trojtýždňových intervaloch, spolu 8 infúzií. DR uvažuje dávkovanie v súlade s SPC. Prvé dve infúzie sa podávajú počas najmenej 90 minút. Ak je

liečba dobre tolerovaná, trvanie nasledujúcich infúzií možno skrátiť na 60 minút. Pri zhoršenej tolerancii sa odporúča zachovať 90-minútové podanie, teda znížiť rýchlosť infúzie a zväziť premedikáciu [7, 8].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Tepezza nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia, t.j. orphan dezignáciu a nie je považované za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [9, 10].

Tepezza je indikovaná dospelým pacientom na liečbu stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie (Thyroid Eye Disease, TED) [8].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Liek Tepezza nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný [11]. Liek Tepezza nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie v predmetnej indikácii a podľa DR nebol zdravotnými poisťovňami hrađený v predmetnej indikácii na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. výnimkový režim) [7].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za jednotlivé balenia lieku Tepezza 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok pre túto indikáciu vo výške 6 784,67 € čo zodpovedá maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne očakávanej v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [7].

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

„Hradená liečba je indikovaná u dospelých pacientov na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie (thyroid eye disease, TED) po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná.

Hradená liečba sa môže indikovať na Očnej klinike SZU a UNB Nemocnica sv. Cyrila a Metoda a na V. internej klinike LF UK a UNB Nemocnica Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava, na II. očnej klinike SZU a na II. internej klinike SZU FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Endokrinologickom oddelení Národného endokrinologického a diabetologického ústavu n. o. v Ľubochni, na Očnom oddelení, Rastislavova 43 a na I. internej klinike UPJŠ LF a UNLP, Tr.SNP č.1, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Preskripčné obmedzenie: Endokrinológ (END), Oftalmológ (OPH)

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované znenie IO je zúžené oproti indikácii uvedenej v SPC o podmienku aktívnej fázy stredne závažnej až závažnej EO po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor najlepšiu podpornú starostlivosť (BSC, z angl. Best Supportive Care) definovanú ako terapeutický mix pozostávajúci z imunosupresívnej liečby, rádioterapie a symptomatickej liečby. DR za komparátor považuje BSC definovanú ako stav bez aktívnej systémovej liečby, kedy pacient dostáva podporné a symptomatické opatrenia podľa klinického stavu.

BSC ako terapeutický mix

BSC v kontexte liečby EO zahŕňa liečebné postupy zamerané na zmiernenie klinických prejavov ochorenia, kontrolu zápalovej aktivity a zachovanie alebo zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravotným stavom (HRQoL, z angl. health-related quality of life). Súčasťou BSC sú imunosupresívna liečba, rádioterapia a symptomatická liečba.

- **Imunosupresívna liečba** predstavuje skupinu liečiv, ktorých cieľom je potlačiť alebo modifikovať odpoveď imunitného systému a tým znížiť zápalovú aktivitu ochorenia. Do tejto skupiny patria liečivá s rozdielnymi mechanizmami účinku, napríklad glukokortikoidy, antimetabolity či biologická liečba. V súlade s odporúčaniami EUGOGO a stanoviskami slovenských odborníkov sa v súčasnej klinickej praxi pri aktívnej stredne ťažkej až ťažkej EO používajú najmä IVGC, predovšetkým IVMP alebo mykofenolát. V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu možno podľa klinického stavu a predchádzajúcej liečby zvážiť aj ďalšie imunosupresívne liečivá, napríklad cyklosporín, azatioprín, RTX alebo TCZ. Zastúpenie jednotlivých typov liečby nie je na Slovensku známe.
 - **Glukokortikoidy** pôsobia protizápalovo a imunosupresívne. V liečbe EO sa odporúčajú najmä IVGC, predovšetkým IVMP, ktoré znižujú zápalovú aktivitu ochorenia a tým môžu zmierniť opuch a ďalšie prejavy ochorenia. Odporúčané dávkovanie glukokortikoidov sa v závislosti od typu podania (intravenózne, perorálne, lokálne) a od závažnosti ochorenia líši [1].
 - **Mykofenolát** je selektívny, nekompetitívny a reverzibilný inhibítor inozínmonofosfátdehydrogenázy. Má znižovať tvorbu protilátok B-lymfocyty a proliferáciu B- a T-lymfocytov. Zároveň má podporovať apoptózu aktivovaných T-lymfocytov, znižovať expresiu adhezívnych molekúl a obmedzovať migráciu imunitných buniek do postihnutých tkanív. Mykofenolát má tiež inhibovať proliferáciu fibroblastov. V klinickej praxi je dostupný vo forme mykofenolát mofetilu alebo mykofenolátu sodného. Mykofenolát mofetil sa podáva v dávke 500 mg 2-krát denne perorálne počas 6 mesiacov, preferenčne v kombinácii s intravenóznym metylprednizolónom (6 × 0,5 g + 6 × 0,25 g; kumulatívna dávka 4,5 g). Mykofenolát sodný sa podáva v dávke 0,72 g/deň perorálne počas 24 týždňov [1, 12].
 - **RTX** je na Slovensku používaný na liečbu EO *off-label*. Ovplyvňuje najmä aktivitu ochorenia, pričom najúčinnjší je u pacientov s krátkym trvaním EO, u mladších pacientov a pri nižšej hladine TRAB protilátok. Odporúčané dávkovanie pri jednorazovom podaní je 500 mg intravenózne (i.v.) alebo 100 mg i.v., pri krátkodobom opakovanom podávaní 100 mg 2- až 4-krát v intervale 1 až 2 týždne alebo 1 000 mg i.v. 2-krát v 2-týždňovom intervale. Alternatívnou schémou je podávanie 100 mg i.v. každé dva týždne celkovo 4-krát. Pred podaním liečby sa odporúča premedikácia, ktorá pozostáva z paracetamolu v dávke 1 000 mg perorálne (p.o.), bisulepinu 1 mg i.v. a hydrokortizónu 100 mg i.v.. V prípade potreby možno hydrokortizón nahradiť metylprednizolónom v dávke 125 mg i.v. [1].
 - **TCZ** je na Slovensku používaný na liečbu EO *off-label* a rovnako ako RTX ovplyvňuje aktivitu ochorenia. Dávkovanie spočíva v podávaní 162 mg subkutánne (s.c.) jedenkrát týždenne až do dosiahnutia klinického zlepšenia. Po zlepšení stavu sa interval podávania predlžuje na každých 14 dní a ďalšie pokračovanie alebo ukončenie liečby sa riadi podľa očného nálezu [1].
 - **Cyklosporín** je na Slovensku používaný na liečbu EO *off-label*. Odporúčané dávkovanie je do 5 mg/kg/deň za monitorovania hladín, pričom odporúčané terapeutické rozmedzie je 100 – 200 µg/l [1].
 - **Azatioprín** je imunosupresívny antimetabolit, ktorý potláča imunitnú reakciu, avšak podrobný mechanizmus účinku nie je objasnený. Na Slovensku je používaný na liečbu EO *off-label*. Odporúčané dávkovanie nie je v ŠDTP ani v EUGOGO uvedené [13].
- **Rádioterapia** zlepšuje diplopiu a motilitu bulbov a podľa ŠDTP sa používa aj v kombinácii s glukokortikoidmi. Frakcionovaný režim spočíva v aplikácii kumulatívnej dávky 20 Gy na jednu orbitu počas obdobia 2 týždňov. Alternatívne je možné použiť režim s podávaním 1 Gy týždenne počas 20 týždňov [1].
- **Symptomatická liečba** je zameraná najmä na stabilizáciu povrchu oka topickými lubrikanciami bez konzervačných látok, kvapkami, masťami či gélmami [1].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Zdôvodnenie výberu komparátora a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR pri výbere komparátorov predpokladá, že TEP bude v klinickej praxi používaný v druhej línii liečby. Podľa navrhovaného znenia IO však TEP môže byť indikovaný aj pacientom, ktorým bola liečba kortikosteroidmi kontraindikovaná, čo zodpovedá prvej línii liečby. Vzhľadom na kontraindikácie

používaných kortikosteroidov [14, 15] nepredpokladáme významný počet pacientov, ktorí by na túto liečbu boli kontraindikovaní. Z tohto dôvodu akceptujeme predpoklad DR o využívaní TEP v druhej línii.

- Na základe vyjadrenia klinických odborníkov je možné konštatovať, že pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO po nedostatočnej odpovedi na liečbu kortikosteroidmi nie sú v slovenskej klinickej praxi ponechaní bez ďalšej liečby. V tejto situácii sa využívajú najmä opakované alebo modifikované imunosupresívne režimy, orbitálna rádioterapia a symptomatická liečba. Podľa odborníka B sa v 2. línii môžu opakovať pulzy IVGC alebo sa môže použiť kombinácia glukokortikoidov s mykofenolátom alebo korekčné operačné výkony. Presné zastúpenie jednotlivých postupov však nie je známe a môže sa líšiť medzi jednotlivými pracoviskami. RTX sa podľa odborného stanoviska používa len ojedinele, približne u < 5 % pacientov.
- Uvedené terapeutické možnosti sú podporené aj odbornými odporúčaniami. EUGOGO odporúčania z roku 2021 uvádzajú medzi možnosťami 2. línie pri stredne závažnej až závažnej aktívnej EO opakovaný cyklus IVGC, kombináciu perorálnych glukokortikoidov s cyklosporínom alebo azatioprínom, orbitálnu rádioterapiu v kombinácii s glukokortikoidmi, ako aj TEP, RTX a TCZ. Tieto odporúčania sú relevantné aj vzhľadom na slovenské odborné odporúčania, ktoré z nich a z konsenzu ATA/ETA vychádzajú.
- Relevantnosť uvedeného komparátora podporuje aj klinické stanovisko z Veľkej Británie predložené samotným DR, podľa ktorého sa v bežnej klinickej praxi v 2. línii liečby používajú najmä rádioterapia a imunosupresívna liečba.
- Na základe dostupných údajov z NCZI a vzhľadom na *off-label* charakter niektorých používaných liečebných možností nie je možné spoľahlivo určiť zastúpenie jednotlivých typov liečby. Ak neexistujú dostatočne robustné dáta na samostatné stanovenie účinnosti intervencie voči relevantným komparátorom, Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku v takomto prípade umožňuje porovnanie intervencie so štandardnou alebo podpornou liečbou definovanou ako terapeutický mix viacerých terapeutických postupov. Vzhľadom na to, že predpokladáme, že vyššie opísaná situácia sa vzťahuje na dostupné dôkazy v predmetnej indikácii, žiadame doplniť porovnanie voči BSC ako terapeutickému mixu. Za relevantný komparátor preto v súlade s Metodickou príručkou považujeme BSC definovanú ako terapeutický mix postupov používaných v klinickej praxi SR, a nie BSC ako stav bez aktívnej liečby. Za relevantné zložky tohto mixu považujeme imunosupresívnu liečbu, orbitálnu rádioterapiu a symptomatickú liečbu.
DR bol preto prostredníctvom výzvy na opravu dňa 04.08.2026 vyzvaný na opravu komparátora. DR naďalej považuje BSC bez aktívnej liečby za relevantný komparátor, napriek tomu, že vzal na vedomie existenciu viacerých možných terapeutických postupov v danej indikácii.
- Vzhľadom na heterogenitu terapeutických postupov, ich rozdielne zastúpenie v klinickej praxi a absenciu robustných priamych porovnaní jednotlivých možností s TEP, považuje NIHO naďalej za metodologicky vhodnejšie modelovať BSC ako terapeutický mix, než vybrať jednu liečbu ako jediného reprezentanta BSC. Tento prístup zároveň lepšie odráža skutočnú klinickú prax v SR.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantný komparátor BSC definovanú ako stav bez aktívnej liečby. Takto definovaná BSC nezodpovedá klinickej praxi, v ktorej pacienti dostávajú liečbu dostupnými terapeutickými možnosťami uvedenými v časti 3.7.

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

DR predložil multicentrickú, dvojito zaslepenú, randomizovanú, placebo (PLA) kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 2 (TED01RV), multicentrickú, dvojito zaslepenú, randomizovanú, PLA kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 3 (OPTIC) a extenznú štúdiu nadväzujúcu na štúdiu OPTIC (OPTIC-X). Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré predložil DR (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01868997	TED01RV	TEP	PLA	42:45	ukončená
NCT03298867	OPTIC	TEP	PLA	41:42	ukončená
NCT03461211	OPTIC-X	TEP	-	51	ukončená

TEP – teprotumumab podávaný každé 3 týždne (celkovo 8 infúzií); PLA – placebo podávané v rovnakom režime ako TEP

[zdroj: 7]

Pacienti v štúdiách TED01RV a OPTIC boli randomizovaní do jednotlivých liečebných ramien v pomere 1:1. Do extenznej štúdie OPTIC-X boli zapojení pacienti zo štúdie OPTIC, ktorí v nej boli liečení PLA alebo pacienti, ktorí v nej boli pôvodne liečení TEP a nedosiahli odpoveď v oblasti exoftalmu v 24. týždni štúdie OPTIC alebo dosiahli odpoveď v 24. týždni s následným relapsom počas sledovania v štúdii OPTIC. TEP/PLA boli podané vo všetkých štúdiách vo forme intravenózneho infúzie 1-krát za 3 týždne v dávkach 10 mg/kg pri prvej infúzii a 20 mg/kg v následných infúziách. Pacienti boli po ukončení liečby sledovaní v štúdiách TED01RV a OPTIC počas 48 týždňov a v extenznej štúdii OPTIC-X počas 24 týždňov [7].

Štúdie TED01RV, OPTIC a OPTIC-X zahŕňali dospelých pacientov vo veku 18–80 rokov s klinicky diagnostikovanou GD asociovanou s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO, ktorí neplánovali alebo bezprostredne nepotrebovali chirurgickú oftalmologickú intervenciu a v poslednom období nepodstúpili liečbu EO. Pacienti museli byť zaradení do štúdie TED01RV do 6 mesiacov od začiatku príznakov EO, do štúdie OPTIC menej ako 9 mesiacov. Medzi hlavné exklúzne kritériá patrilo zníženie najlepšej korigovanej zrakové ostrosti v dôsledku optickej neuropatie, na liečbu nereagujúca dekompenzácia rohovky, spontánne zlepšenie ochorenia pred randomizáciou definované poklesom CAS o ≥ 2 body a v štúdiách OPTIC a OPTIC-X aj pokles exoftalmu o ≥ 2 mm medzi skríningom a vstupným vyšetrením. Vylúčení boli tiež pacienti s predchádzajúcou rádioterapiou alebo chirurgickou liečbou EO, ako aj pacienti s nedávnou liečbou kortikoidmi, RTX, TCZ alebo inými monoklonálnymi protilátkami, pričom predchádzajúce podanie kortikoidov na EO bolo prípustné pri kumulatívnej dávke < 1 g metylprednizolónu alebo ekvivalentu, ak bola liečba ukončená najmenej 3 mesiace pred skríningom v štúdii TED01RV a 6 týždňov pred skríningom v štúdii OPTIC [7].

DR nepredložil porovnanie intervencie s komparátorom BSC. V predloženom farmakoekonomickom rozbere (FER) dokazuje účinnosť TEP voči PLA. Takéto porovnanie nemožno akceptovať pre hodnotenie klinickej účinnosti TEP voči BSC.

Prostredníctvom výzvy bol DR vyzvaný na doplnenie komparatívnych výsledkov účinnosti voči komparátoru BSC v zložení identifikovanom NIHO (kapitola 3.7). DR toto porovnanie nedodal a v rámci odpovede na výzvu uviedol, že naďalej považuje za relevantný komparátor BSC ako stav bez aktívnej štandardne hradenej liečby. V snahe reagovať na požiadavku NIHO doplnil do farmakoekonomického modelu (FEM) samostatný scenár s RTX ako zástupcom systémovej imunosupresívnej/imunomodulačnej liečby, pričom toto porovnanie nepovažuje za reprezentáciu jej zastúpenia v slovenskej klinickej praxi. NIHO nepovažuje RTX za reprezentatívneho zástupcu imunosupresívnej liečby v terapeutickom mixe vzhľadom na jeho veľmi nízke zastúpenie v klinickej praxi SR (< 5 %) podľa dostupného odborného stanoviska. Rádioterapiu DR nepovažoval za relevantný komparátor pre celú hodnotenú populáciu a navrhoval prípadné vylúčenie pacientov vhodných na rádioterapiu prostredníctvom indikačného obmedzenia. Symptomatickú liečbu DR nepovažoval za samostatný komparátor, keďže môže byť poskytovaná súbežne s TEP.

Predložené dôkazy neumožňujú spoľahlivo stanoviť relatívnu účinnosť a bezpečnosť TEP voči relevantnému komparátoru v slovenskej klinickej praxi. Štúdie predložené DR hodnotili TEP voči PLA, ktoré nepovažujeme za komparátor. DR v odpovedi na výzvu predložil porovnanie TEP voči RTX vo forme dopĺňujúceho scenáru FEM. RTX nepovažujeme za vhodného reprezentanta celej skupiny imunosupresívnej liečby. Okrem toho, alternatívny scenár FEM nie je možné považovať za validné porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti, keďže ide o naivné porovnanie, ktoré nemá dostatočnú metodickú kvalitu. Výsledky z FEM z týchto dôvodov nereportujeme. Klinický prínos TEP preto považujeme za nepreukázaný.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

DR nedodal relevantné porovnanie TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix v ukazovateli celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival).

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

DR nedodal relevantné porovnanie TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix v ukazovateľoch morbidity.

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil porovnanie kvality života TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

DR nedodal porovnanie bezpečnosti TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

V hodnotení internej validity predložených štúdií vychádzame z hodnotenia Kanadskej agentúry pre lieky (CDA-AMC, z angl. a z fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) [16, s. 97-100]. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Odchýlka v prognosticky relevantnej charakteristike.** V štúdii TED01RV bol podiel aktuálnych fajčiarov vyšší v ramene s TEP ako v ramene s PLA. Keďže fajčenie môže byť spojené s nepriaznivejším priebehom EO a horšou prognózou, táto nerovnováha mohla ovplyvniť pozorovaný rozdiel medzi liečebnými ramenami.
- **Zaslepenie pacientov a skúšajúcich** v štúdiách TED01RV a OPTIC považuje CDA-AMC za primerané, avšak nemožno úplne vylúčiť odslepenie v dôsledku rozdielných nežiaducich účinkov. Niektoré nežiaduce účinky, najmä hyperglykémia, poruchy sluchu a svalové spazmy, boli pri TEP výraznejšie než pri PLA, čo mohlo pacientom alebo skúšajúcim odhaliť pridelenú liečbu. Potenciálne narušenie zaslepenia je relevantné najmä pri subjektívne hodnotených výsledkoch, ako sú CAS, diplopia a kvalita života, pri ktorých mohlo presvedčenie o pridelení aktívnej liečby ovplyvniť hodnotenie výsledku.
- **Veľkosť študijných populácií** predstavuje určitý zdroj neistoty pri interpretácii výsledkov. Počet pacientov v jednotlivých štúdiách bol relatívne nízky, čo obmedzuje presnosť odhadov účinku a štatistickú silu pri hodnotení menej častých bezpečnostných udalostí a heterogenity účinku medzi podskupinami.
- **Výsledky týkajúce sa diplopie** predstavujú podľa CDA-AMC určitý zdroj neistoty vzhľadom na subjektívny charakter jej hodnotenia. Diplopia bola hodnotená pomocou škály od 0 (bez diplopie) do 3 (konštantná diplopia). Podľa odborníkov z CDA-AMC nemusí takýto subjektívny ukazovateľ dostatočne presne zachytiť účinok liečby a vhodnejším objektívnym prístupom by bolo napríklad prizmatické meranie. Výsledky týkajúce sa diplopie preto považujeme za menej robustné než výsledky objektívnejšieho merania exoftalmu. Zároveň, v štúdii OPTIC-X je výsledok diplopie vzhľadom na zlyhanie hierarchického testovania iba deskriptívny.
- **Krátka doba sledovania** taktiež predstavuje limitáciu internej validity štúdie. Pretrvávajúci účinok liečby TEP po ukončení liečby je neisté, rovnako aj potreba následnej alebo opakovanej liečby pri relapse ochorenia. Údaje zo štúdie OPTIC-X môžu túto neistotu čiastočne zmierňovať, avšak vzhľadom na jej otvorený a nekontrolovaný dizajn nepredstavujú ekvivalentný dôkaz ako dlhodobé randomizované porovnanie.
- **Dizajn štúdie OPTIC-X.** Ide o otvorenú extenznú štúdiu bez súbežného kontrolného ramena, do ktorej boli zaradení pacienti na základe predchádzajúcej účasti v štúdii OPTIC a ich odpovede na liečbu, resp. relapsu po predchádzajúcej liečbe. Absencia randomizácie a kontrolnej skupiny významne obmedzuje možnosť kauzálne pripísať pozorované zmeny účinku TEP. Výsledky OPTIC-X preto považujeme predovšetkým za potenciálne podporný dôkaz o možnosti opakovanej liečby, nie za dôkaz relatívnej účinnosti liečby TEP voči alternatívnej liečbe.

Externá validita

- Reštriktívne inklúzne a exklúzne kritériá v štúdiách predstavujú významný zdroj neistoty z hľadiska generalizovateľnosti výsledkov na populáciu pacientov relevantnú pre klinickú prax. Do štúdií boli zaradení pacienti, ktorí v období pred zaradením nedostávali relevantnú liečbu EO, pričom vylúčení boli pacienti s nedávnym používaním systémových glukokortikoidov alebo inej imunosupresívnej liečby, ako aj pacienti po orbitálnej rádioterapii alebo chirurgickej liečbe. Súčasne neboli zaradení pacienti, ktorí potrebovali alebo mali plánovaný bezprostredný oftalmologický zákrok, prípadne pacienti s komplikáciami, ako je optická neuropatia alebo závažná rohovková dekompenzácia. Uvedené kritériá vytvárajú selektovanú populáciu pacientov s aktívnou EO, ktorá nereprezentuje populáciu definovanú v požadovanom IO.
- Absencia priameho alebo nepriameho porovnania s relevantnými komparátormi predstavuje významný zdroj neistoty pri posudzovaní relatívneho klinického prínosu TEP. Predložené štúdie neposkytujú priame ani metodologicky robustné nepriame porovnanie TEP voči relevantnému komparátoru. DR takéto porovnanie nedodal ani v odpovedi na výzvu na opravu. Z uvedeného dôvodu nie je možné spoľahlivo posúdiť relatívnu účinnosť a bezpečnosť TEP voči relevantnému komparátoru.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

TEP nepreukázal prínos voči relevantnému komparátoru BSC definovaná ako terapeutický mix zahrňajúci imunosupresívnu liečbu, rádioterapiu a symptomatickú liečbu.

Z dôvodu absencie komparatívnych dôkazov o účinnosti a bezpečnosti nie je možné spoľahlivo stanoviť prínos TEP voči komparátoru BSC. DR nepredložil priame ani nepriame porovnanie TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix. Klinické dôkazy o TEP, ktoré DR predložil, sledujú účinnosť a bezpečnosť TEP voči PLA. Tieto štúdie nespĺňajú kritériá definované v rámci PICO, keďže neobsahujú komparatívne rameno s BSC definovanou ako terapeutický mix. V prípade absencie priamych údajov sa očakáva, že DR predloží kvalitné nepriame porovnanie, ktoré bude zahŕňať jasne popísanú metodiku, odôvodnený výber vstupných údajov, porovnanie charakteristík pacientov a analýzu neistoty. DR však po výzve nepredložil žiadne priame ani nepriame porovnanie a trval na BSC definovanej ako stave bez aktívnej štandardne hradenej systémovej liečby.

DR v odpovedi na výzvu doplnil porovnanie s RTX ako zástupcom imunosupresívnej liečby prostredníctvom alternatívneho scenára FEM. RTX nepovažujeme za reprezentatívneho zástupcu imunosupresívnej liečby v terapeutickom mixe vzhľadom na jeho veľmi nízke zastúpenie v slovenskej klinickej praxi (< 5 %). Okrem toho, alternatívny scenár FEM nie je možné považovať za validné porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti, keďže ide o naivné porovnanie, ktoré nemá dostatočnú metodickú kvalitu.

Okrem hlavného zdroju limitácie klinického dôkazu, ktorým je absencia porovnania TEP s relevantným komparátorom sú výsledky z predložených randomizovaných PLA kontrolovaných štúdií a extenznej štúdie s liečbou TEP zaťažené limitáciami v internej a externej validite. Obmedzenia internej validity vyplývajú najmä z odchýlok v charakteristikách sledovanej populácie, rozdielných nežiaducich účinkov a s nimi spojeným ohrozením zaslepenia, z veľkosti sledovaných populácií, krátkej doby sledovania a subjektívneho hodnotenia diplopie. Limitáciou v externej validite štúdií je vysoko selektovaná populácia pacientov, ktorá nemusí zodpovedať populácii definovanej v požadovanom indikačnom obmedzení.

V apríli v roku 2026 vydala Kanadská agentúra pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) hodnotenie lieku Tepezza v indikácii na liečbu pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou EO v prvej a ďalších líniiach liečby. Za relevantné komparátory považovala intravenózne metylprednizolón (IVMP), RTX, TCZ a mykofenolát mofetil, pričom DR predložil iba nepriame, neukotvené MAIC porovnanie TEP s glukokortikoidom IVMP. Vzhľadom na metodologické obmedzenia tohto porovnania a nedostatok údajov o dlhodobých účinkoch CDA-AMC nedokázala potvrdiť, že TEP prináša oproti dostupnej *off-label* liečbe porovnateľný alebo vyšší klinický prínos, a preto odporučila jeho nerefundovanie [16].

V septembri v roku 2026 vydal Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (NICE, z angl. National Institute for Health and Care Excellence) návrh odporúčania (*draft guidance*, zatiaľ nejde o finálne odporúčanie) pre TEP v indikácii na liečbu pacientov so stredne závažnou až závažnou EO v prvej a ďalších líniiach liečby. Za relevantnú štandardnú liečbu NICE považuje IVMP v kombinácii s mykofenolátom mofetilom alebo bez neho. Klinické štúdie preukázali účinok TEP oproti PLA avšak TEP nebol priamo porovnaný s relevantnou štandardnou liečbou a nepriame porovnania naznačili jeho možný vyšší účinok, no s významnou neistotou. Z dôvodu absencie dôkazu v druhej línii liečby DR v podaní pre NICE predpokladal v tejto línii rovnakú účinnosť relevantných komparátorov ako v prvej línii. Tento predpoklad je však podľa komisie NICE zaťažený neistotou a z toho dôvodu komisia zvažovala TEP len ako prvolíniovú liečbu. Vzhľadom na neistotu klinických dôkazov a ekonomického modelu NICE v návrhu odporúčania uvádza, že TEP by sa nemal používať [17].

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

Liek Tepezza nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko neprekročil klinický prínos voči relevantnému komparátoru BSC definovanej ako terapeutický mix. DR nedodal dôkaz pre toto porovnanie, a preto nebolo možné vyhodnotiť jeho nákladovú efektívnosť.

Nahrádzanou liečbou je BSC definovaná ako terapeutický mix. DR definuje BSC ako podporné a symptomatické opatrenia podľa klinického stavu pacienta, pričom vychádza z predpokladu, že v predmetnej indikácii nie je na Slovensku dostupná štandardne hrazená aktívna systémová liečba. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR k vyhláške č. 422/2011 Z. z. za relevantný komparátor považujeme BSC ako terapeutický mix, nakoľko pri porovnaní so štandardnou alebo podpornou liečbou môže byť relevantným komparátorom terapeutický mix viacerých terapeutických postupov, ak neexistujú dostatočne robustné dáta na samostatné stanovenie účinnosti intervencie voči jednotlivým zložkám mixu. V súlade s vyjadrením odborníkov, s odporúčaniami EUGOGO a s konsenzom ATA/ETA, považujeme za súčasť terapeutického mixu BSC opakované alebo modifikované imunosupresívne režimy, rádioterapiu a symptomatickú liečbu.

DR bol prostredníctvom výzvy na opravu vyzvaný na doplnenie porovnania TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix a zahrnutie takto definovanej BSC do FEM a modelu dopadu na rozpočet. DR odpovedal na výzvu, požiadavke však nevyhovel.

Žiadosti preto nie je možné vyhovieť podľa §16 ods. 4, písm. h) so zohľadnením §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodической príručke MZ SR k tejto vyhláške.

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?

Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

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)

TEP predstavuje potenciálnu možnosť cielej terapie pre pacientov so stredne závažnou až závažnou EO. Avšak vzhľadom na absenciu validného porovnania TEP voči BSC definovanej ako terapeutický mix nie je možné vyhodnotiť jeho klinický prínos a vplyv na zdravotný stav pacientov.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie TEP, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie lekárov a pod.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Manažment pacienta s EO sa podľa štandardného postupu [1] začína u endokrinológa, ktorý zabezpečuje diagnostiku a liečbu dysfunkcie štítnej žľazy. Všetci pacienti s GD sú edukovaní o riziku vzniku EO a sú systematicky vyšetrovaní na prítomnosť jej klinických prejavov. Súčasťou manažmentu je zavedenie všeobecných režimových opatrení vrátane zanechania fajčenia, udržiavania tyreoidálnej funkcie, stabilizácie povrchu oka a liečby pridružených rizikových faktorov. Podľa klinického stavu možno zvážiť podávanie selénu a kontrolu hladín 25-hydroxyvitamínu D a lipidového profilu. Pacienti s nejasnou diagnózou a pacienti s potvrdenou EO sú odoslaní na oftalmologické vyšetrenie, pričom všetci pacienti so stredne závažnou až závažnou alebo zrak ohrozujúcou EO sú odoslaní do špecializovaného centra pre EO. Endokrinológ sa následne podieľa na ďalšej starostlivosti v spolupráci so špecializovaným centrom, najmä pri podávaní systémovej liečby a monitorovaní jej bezpečnosti. Oftalmológ zabezpečuje diagnostiku alebo potvrdenie EO hodnotením aktivity EO prostredníctvom CAS, určením závažnosti EO, rovnako aj vykonaním komplexného oftalmologického vyšetrenia. V špecializovanom centre je diagnóza potvrdená alebo spresnená a zároveň je optimalizovaná liečba ochorenia štítnej žľazy a indikovaná cielená medikamentózna liečba EO v spolupráci so špecializovaným endokrinologickým pracoviskom. Liečebný plán je individualizovaný podľa aktivity, závažnosti, trvania a priebehu ochorenia, jeho vplyvu na kvalitu života, terapeutických cieľov, veku pacienta, komorbidít, preferencií pacienta, ako aj dostupnosti a nákladov na liečbu. U pacientov so stredne závažnou až závažnou alebo zrak ohrozujúcou EO môže byť indikovaná aj chirurgická liečba v špecializovanom oftalmologickom pracovisku.

Liečba TEP sa podáva výlučne v špecializovanom centre pod vedením lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe EO. Intravenózne infúzie podáva zdravotnícky pracovník pod lekársym dohľadom, pričom pracovisko musí byť vybavené na zvládnutie prípadných reakcií súvisiacich s infúziou. Liečba pozostáva z ôsmich intravenózných infúzií podávaných v trojtýždňových intervaloch. TEP sa nesmie súbežne podávať s inými liekmi tou istou infúznou súpravou. TEP má pripravovať zdravotnícky pracovník za použitia aseptické techniky na zabezpečenia sterility pripraveného roztoku. Prvé dve infúzie sa podávajú po dobu najmenej 90 minút, pričom pri dobrej tolerancii možno čas podávania ďalších infúzií skrátiť na 60 minút. V prípade infúzných alebo hypersenzitívnych reakcií sa odporúča premedikácia antihistaminikami, antipyretikami, kortikosteroidmi a/alebo spomalenie rýchlosti podávania infúzie. Pred podaním sa liek rekonštituuje vodou na injekcie a rekonštituovaný roztok sa ďalej riedi v infúznom roztoku 0,9 % chloridu sodného. TEP sa podáva výlučne formou intravenózne infúzie, nie ako bolus alebo intravenózný push. Klinická odpoveď sa hodnotí po ukončení 8-dávkového liečebného cyklu, pričom pri absencii odpovede sa ďalšie podávanie neodporúča [7].

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O spôsobilosti pacienta na liečbu TEP rozhoduje lekár so špecializáciou v endokrinológii alebo oftalmológii na základe klinického zhodnotenia pacienta a splnenia indikačných kritérií. Podľa navrhovaného IO je liečba indikovaná u dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je liečba kortikosteroidmi kontraindikovaná.

Posúdenie spôsobilosti zahŕňa potvrdenie diagnózy, hodnotenie aktivity ochorenia (napr. pomocou skóre klinickej aktivity CAS), závažnosti ochorenia a predchádzajúcej liečby.

Liečbu možno podávať iba v určených špecializovaných centrách. Začatie liečby podlieha predchádzajúcemu schváleniu zdravotnej poisťovne. O pokračovaní alebo ukončení liečby rozhoduje ošetrojúci špecialista v centre na základe klinickej odpovede a tolerancie liečby.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa odborníkov často nie je možné dostatočne ovplyvniť aktivitu ochorenia dostupnými liečebnými možnosťami a výsledkom býva potreba viacerých chirurgických výkonov. Dostupnosť sekvenčnej kombinácie viacerých terapeutických prístupov, vrátane chirurgických, je na Slovensku limitovaná a pre väčšinu pacientov nedostupná [6,7].

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

Reálny vplyv TEP na každodenný život je na základe aktuálne dostupných klinických dôkazov neistý.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Pred začatím liečby majú byť pacienti poučení o očakávaných prínosoch a rizikách liečby. Lekári majú pacientom poskytnúť príručku pre pacientov. Pacienti majú byť informovaní o potrebe okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci pri výskyte príznakov poruchy sluchu a v prípade gravidity majú ženy bezodkladne kontaktovať ošetrojúceho lekára [8].

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

TEP nie je určený na použitie u detí od narodenia do ukončenia rastu vzhľadom na riziko súvisiace so znížením kostnej hmoty a znížením prírastku telesnej hmotnosti. Bezpečnosť a účinnosť liečby u dospelých s ukončeným rastom mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

TEP je kontraindikovaný počas gravidity a u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Ženy vo fertilnom veku majú pred liečbou, počas liečby a najmenej 6 mesiacov po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu.

TEP môže spôsobiť závažnú poruchu sluchu vrátane straty sluchu, ktorá môže byť v niektorých prípadoch trvalá. Pacienti by sa mali počas liečby vyhýbať zvukom vysokej intenzity. U pacientov s už existujúcou poruchou sluchu je nutné zvážiť prínos a riziko liečby, pretože môže dôjsť k zhoršeniu príznakov poruchy sluchu počas alebo po ukončení liečby TEP. Sluch pacientov má byť posúdený pomocou audiometrie pred začatím liečby, počas liečby (tretia/štvrtá infúzia) a po ukončení liečby. Potenciálne riziko aditívnych účinkov na poruchu sluchu je aj u pacientov, ktorí súbežne podstupujú liečbu spôsobujúcu ototoxicitu (napr. aminoglykozidy, chemoterapeutické lieky obsahujúce platínu).

Pred liečbou TEP sa musí u pacientov stanoviť hladina glukózy v krvi vzhľadom na riziko hyperglykémie. Pacienti s hyperglykémiou alebo s už existujúcim diabetom musia byť pred a počas liečby pod primeranou glykemickou kontrolou. Glukóza v krvi by mala byť monitorovaná počas šiestich mesiacov po ukončení liečby TEP.

U pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD, z angl. Inflammatory Bowel Disease) môže počas liečby TEP dôjsť k exacerbácii IBD, kedy je nutné zvážiť prerušenie liečby. Bezpečnosť a účinnosť TEP u tejto skupiny pacientov nebola sledovaná, pacienti boli zo štúdie vylúčení [9].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] MZ SR, Diagnostika a liečba endokrinnnej orbitopatie – štandardný diagnostický a terapeutický postup. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/ENDO-Diagnostika_a_liecba_endokrinnnej_orbitopatie.pdf
- [2] Kulbay M., Tanya S.M., Tuli N. et al. A Comprehensive Review of Thyroid Eye Disease Pathogenesis: From Immune Dysregulations to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 29;25(21):11628. DOI: 10.3390/ijms252111628.
- [3] ATA/ETA, 2022. Burch H., Perros P. et al., 2022. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1089/thy.2022.0251>
- [4] EUGOGO, 2021. Bartalena L., Kahaly G. J. et al., 2021. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology.* DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
- [5] Bušányová B., 2026. Stanovisko odborníkov. Plné znenie poskytnuté v appendixe.
- [6] Egyenes-Pörsök H., 2026. Stanovisko odborníkov. Plné znenie poskytnuté v appendixe.
- [7] DR. Farmakoeconomický rozbor lieku Tepezza a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39564 – typ A1N. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39564>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [8] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tepezza. Dostupné online dňa 01.10.2026 na odkaze: <https://medately.co/sk/drugs/MYbSBqjg74ewyCargAjFddKwhOL/tepezza-500-mg-prasok-na-konzcentrat-na-infuzny-roztok#pharmacodynamic>.
- [9] EMA; Tepezza: Authorisation details. Dostupné online dňa 01.10.2026 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepezza#authorisation-details>.
- [10] Orphanet. Dostupné online dňa 31.08.2026 na odkaze: <https://www.orpha.net/en/drug>.
- [11] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.7.2026 – 31.7.2026, Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://www.health.gov.sk/?zoznamkategorizovanych-liekov>.
- [12] ADC, SPC. Mykofenolát mofetil. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mykofenolat-mofetil-sandoz-500-mg-602993.html#kap_4_6
- [13] ADC, SPC. Azatioprin. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/imasup-50-mg-193355.html>
- [14] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Metylprednizolón Hikma 125 mg 9118A. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://www.sukl.sk/metylprednizolon-hikma-125-mg-9118a>.
- [15] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednison 5 Léčiva 00269. Dostupné online dňa 06.07.2026 na odkaze: <https://www.sukl.sk/prednison-5-leciva-00269>.
- [16] CDA-AMC. Teprotumumab (Tepezza). Reimbursement Review. Dostupné online dňa 01.10.2026 na odkaze: https://www.cda-amc.ca/teprotumumab?utm_.
- [17] NICE. Teprotumumab for treating thyroid eye disease (deferred appraisal of D1) [ID6756]. Draft Guidance. Dostupné online dňa 01.10.2026 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11995/documents>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo Teprotumumab (Tepenza)

Indikácia: na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie u dospelých pacientov po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Beáta Bušányová, PhD., MBA
Názov organizácie	Klinika detskej oftalmológie NÚDCH a LF UK, Bratislava
Pracovná pozícia	Zástupkyňa prednostky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte): hlavný odborník MZ SR pre oftalmológiu a pediatrickú oftalmológiu
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Za najvýznamnejšie klinické ukazovatele považujem: - aktivitu ochorenia hodnotenú pomocou Clinical Activity Score (CAS), - závažnosť endokrinnnej orbitopatie podľa kritérií EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) - zmenu protrúzie bulby meranú Hertelovou exoftalmometriou, - prítomnosť a závažnosť diplopie, - zrkové funkcie (zrková ostrosť, farebné videnie, zorné pole a známky dystyroidnej optickej neuropatie), - kvalitu života hodnotenú validovaným dotazníkom GO-QOL,

	• potrebu následnej chirurgickej liečby (orbitálna dekompresia, operácia okohybných svalov alebo mihalníc). 2. Za klinicky významnú odpoveď považujem: • pokles aktivity ochorenia s dosiahnutím neaktívnej fázy, • pokles CAS, • zmenšenie exoftalmu minimálne o 2 mm, • zlepšenie alebo vymiznutie diplopie, • stabilizáciu alebo zlepšenie zrakových funkcií vrátane prevencie dystyroidnej optickej neuropatie, • významné zlepšenie kvality života, • zníženie potreby následnej chirurgickej rehabilitácie orbity. 3. Áno. Teprotumumab predstavuje prvú cieleň biologickú liečbu zameranú na receptor IGF-1, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze endokrinnnej orbitopatie. V klinických štúdiách preukázal významné zlepšenie protrúzie bulbu, aktivity ochorenia, diplopie aj kvality života. Na rozdiel od glukokortikoidov pôsobí priamo na patofyziologický mechanizmus ochorenia. Najväčší klinický prínos očakávam u pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby glukokortikoidmi, pri ich intolerancii alebo kontraindikácii. Pre túto skupinu pacientov sú súčasné terapeutické možnosti na Slovensku veľmi obmedzené a často vedú iba k následnej chirurgickej rehabilitácii.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Ide o malú skupinu pacientov. Podľa epidemiologických údajov tvorí stredne závažná až závažná endokrinná orbitopatia približne 6 % pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou. Na liečbu teprotumumabom budú indikovaní iba pacienti s aktívnou formou ochorenia po zlyhaní, intolerancii alebo kontraindikácii systémových glukokortikoidov. Očakávame preto len niekoľko desiatok pacientov ročne v celej Slovenskej republike. 2. Áno. Najväčší prínos omožno očakávať u pacientov: • s aktívnou stredne závažnou až závažnou orbitopatiou, • s významnou protrúziou bulbu, • s diplopiou, • s kratším trvaním aktívnej fázy ochorenia, • u pacientov po zlyhaní alebo kontraindikácii intravenózných glukokortikoidov. Naopak, menší efekt možno očakávať u pacientov s dlhodobou neaktívnou fibróznou formou ochorenia.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	V súčasnosti sa teprotumumab v Slovenskej republike mimo registrovanej indikácie prakticky nepoužíva.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Akým spôsobom sú v súčasnosti liečení dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je u nich liečba kortikosteroidmi kontraindikovaná. 4. Aké je odhadované percentuálne zastúpenie jednotlivých liečebných možností u pacientov opísaných v otázke 3?	1. Diagnóza je založená na multidisciplinárnom hodnotení endokrinológom a oftalmológom. Súčasťou diagnostiky je: • hodnotenie CAS, • hodnotenie závažnosti EO, • zraková ostrosť, • vyšetrenie predného a zadného segmentu, • vnútroočný tlak, • vyšetrenie motility, • Hertelova exoftalmometria, • vyšetrenie zorného poľa, • vyšetrenie farbocitu, • OCT podľa klinickej potreby, • CT alebo MR orbít pri indikovaných pacientoch, • hormonálne a imunologické vyšetrenia vrátane TRAB 2. Liečba pozostáva z: • stabilizácie tyreoidálnej funkcie, • nefarmakologických opatrení (ukončenie fajčenia, lubrikanciá),

5. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 6. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	• intravenózných pulzov metylprednizolónu podľa odporúčaní EUGOGO, • rádioterapie orbít vo vybraných prípadoch, • následnej chirurgickej liečby pri stabilizovanom ochorení 3. Možnosti sú v súčasnosti výrazne limitované. Pacienti sú najčastejšie liečení: • opakovanými alebo modifikovanými imunosupresívnymi režimami, • rádioterapiou, • symptomatickou liečbou, • následnou chirurgickou rehabilitáciou. V súčasnosti nie je na Slovensku štandardne dostupná cielená biologická liečba tejto skupiny pacientov. 4. Presné slovenské údaje nie sú dostupné. Podľa skúseností odborných pracovísk: • intravenózne glukokortikoidy predstavujú štandardnú prvú líniu, • po ich zlyhaní nasleduje individuálne zvolená imunosupresívna alebo rádioterapeutická liečba, • významná časť pacientov následne podstupuje chirurgickú rehabilitáciu. 5. Áno. Od 1. januára 2026 je účinný štandardný diagnostický a terapeutický postup Diagnostika a liečba endokrinnnej orbitopatie, ktorý vychádza z odporúčaní EUGOGO a konsenzu ETA/ATA. 6. Pri pretrvávajúci reziduálnych zmien nasleduje: • orbitálna dekompresia, • operácia oko-hybných svalov, • operácia mihalníc, • dlhodobé sledovanie v spolupráci oftalmológa a endokrinológa.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Teprotumumab by mal byť indikovaný a podávaný výhradne v špecializovaných centrách pre endokrinnú orbitopatiu, ktoré zabezpečujú multidisciplinárnu spoluprácu endokrinológa a oftalmológa. Intravenózne podanie má prebiehať na pracovisku so skúsenosťami s biologickou liečbou a monitorovaním nežiaducich účinkov.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno. Pacienti po zlyhaní, intolerancii alebo kontraindikácii systémových glukokortikoidov majú v súčasnosti na Slovensku veľmi obmedzený prístup k účinnej kauzálnej liečbe. Dostupné možnosti často neumožňujú dostatočne ovplyvniť aktivitu ochorenia a výsledkom býva potreba viacerých chirurgických výkonov.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia teprotumumabu nepredstavuje etický problém. Naopak, rozširuje možnosti liečby pacientov s vysokou nenaplnenou medicínskou potrebou. Vyžaduje však centralizáciu starostlivosti do špecializovaných centier s multidisciplinárnym prístupom.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liečbu by mali indikovať a viesť špecializované centrá pre endokrinnú orbitopatiu. O indikácii by mal rozhodovať multidisciplinárny tím pozostávajúci minimálne z oftalmológa a endokrinológa so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou endokrinnnej orbitopatie. Podmienkou liečby by malo byť: • potvrdenie aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie,

	• splnenie diagnostických kritérií podľa platného ŠDTP, • dokumentované zlyhanie, intolerancia alebo kontraindikácia systémových glukokortikoidov, • pravidelné hodnotenie liečebnej odpovede.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Liečba by mala byť koncentrovaná do malého počtu špecializovaných centier. • Je potrebné zabezpečiť jednotné indikačné kritériá a štandardizované hodnotenie aktivity a závažnosti ochorenia. • Zavedenie biologickej liečby môže významne znížiť potrebu následnej chirurgickej rehabilitácie a zlepšiť dlhodobú kvalitu života pacientov.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Teprotumumab predstavuje prvú cieľnú biologickú liečbu zameranú na patofyziologický mechanizmus endokrinnnej orbitopatie. • Je určený pre malú skupinu pacientov s vysokou nenaplnenou medicínskou potrebou po zlyhaní alebo nemožnosti podania štandardnej liečby. • Liečba preukázateľne zlepšuje aktivitu ochorenia, protrúziu bulbu, diplopiu aj kvalitu života a môže znížiť potrebu chirurgických výkonov. • V súlade so slovenským ŠDTP by mala byť poskytovaná v špecializovaných multidisciplinárnych centrách pre endokrinnú orbitopatiu. • Zavedenie liečby predstavuje významný prínos pre pacientov aj pre systém zdravotnej starostlivosti prostredníctvom zníženia dlhodobej morbidita a potreby následných rekonštrukčných výkonov.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka B

Liečivo Teprotumumab (Tepezza)

Indikácia: na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej endokrinnnej orbitopatie u dospelých pacientov po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je táto liečba kontraindikovaná.

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás	
Vaše meno	Henrik Egyenes-Pörsök
Názov organizácie	EGY-MED s.r.o.
Pracovná pozícia	Odb.garant
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	Endokrinná orbitopatia (EO) je hlavným extratyreoidálnym prejavom Gravesovej Basedovej choroby (GBCH). Hoci ide o zriedkavé ochorenie má významný vplyv na kvalitu života (QoL), pretože môže invalidizovať, aj pri miernom ochorení predstavuje významnú záťaž pre verejné zdravie, pokiaľ ide o priame a nepriame náklady. 1. Za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe endokrinnej orbitopatie (EO) sa považuje kombinácia objektívnych endokrinologických a oftalmologických parametrov. Z endokrinologického hľadiska sa považuje za kľúčové dosiahnuť normalizáciu hladín hormónov štítnej žľazy. Z oftalmologického hľadiska je potrebné sledovať aktivitu ochorenia vyjadrenú hodnotou Clinical Activity Score (CAS), úpravu proptózy, diplopie a kvality života¹. 2. Pri hodnotení liečebnej odpovede je relevantný pokles CAS aspoň o 2 body, prípadne dosiahnutie CAS 0–1, teda minimálnej alebo žiadnej zápalovej aktivity; zníženie proptózy aspoň o 2 mm v hodnotenom oku, bez súčasného zhoršenia o ≥ 2 mm v druhom oku; zlepšenie diplopie minimálne o 1 stupeň, ideálne jej úplné vymiznutie a kvalita života hodnotená GO-QOL vyjadrená zmenou približne ≥ 6 bodov pri neinvazívnych a približne ≥ 10 bodov pri invazívnych intervenciách². Prakticky je najvhodnejšie hodnotiť odpoveď na liečbu multidimenzionálne. Pozitívnu odpoveďou na kontrolnej návšteve môže byť zlepšenie aspoň dvoch parametrov v jednom oku bez zhoršenia druhého oka. Zároveň treba zaznamenávať trend v čase — zlepšenie, stabilitu alebo progresiu — pretože jednorazová hodnota, najmä CAS, nemusí dostatočne vystihnúť účinnosť liečby alebo riziko poškodenia zraku^{2,3}. 3. Hlavný inkrementálny prínos teprotumumabu oproti súčasnej štandardnej liečbe podľa klinických štúdií spočíva v tom, že neovplyvňuje iba zápalovú aktivitu, ale súčasne a klinicky významne znižuje proptózu, diplopiu, v dôsledku obmedzenia orbitálnej tkanivovej expanzie. Proptóza a diplopia predstavujú kľúčové znetvorujúce a funkčne významné prejavy EO. Teprotumumab blokádu IGF-1R ovplyvňuje nielen zápal, ale aj procesy vedúce k expanzii orbitálneho tuku, zväčšeniu extraokulárnych svalov, akumulácii hyaluronánu a remodelácii orbitálnych tkanív. Zobrazovacie vyšetrenia v štúdiách preukázali zníženie objemu extraokulárnych svalov, orbitálneho tuku alebo oboch⁸. Teda ide o potenciálne chorobu modifikujúci účinok, ktorý zasahuje širšie spektrum patológie než samotná supresia zápalu. To je osobitne dôležité, pretože štandardná liečba môže účinne znížiť CAS, ale pacient môže naďalej trpieť proptózou, diplopiou, zmenou vzhľadu a obmedzením každodenného fungovania.

A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Celková prevencia GBCH sa pohybuje v intervale 90-155/100.000 obyvateľov, z toho EO sa vyskytuje až u 40 % pacientov s GBCH. Aktívna EO sa vyskytuje u 30-40% pacientov, stredne závažná až závažná EO sa v súčasnosti vyskytuje u 25-30% pacientov a zrak ohrozujúca u 0,5 % pacientov s GBCH⁹. Odhadovaná incidencia EO je 0,54 – 0,9 prípadov/100 000/rok u mužov, 2,67 – 3,3 prípadov/100 000/rok u žien, pričom častejšie sa vyskytujú mierne a neprogresívne formy⁹. Existuje úzky časový vzťah medzi nástupom hypertyreózy spôsobenej GBCH a EO u pacientov s obomi ochoreniami, v 80 % takýchto prípadov sa hypertyreóza aj EO vyvinú do 2 rokov¹⁰. Ak tieto percentá prevalencie vložíme do slovenského epidemiologického modelu odhadujem, že na Slovensku je približne 4 800 pacientov s EO celkovo, z toho približne 1 600 pacientov s aktívnou formou ochorenia a z toho približne 400 pacientov má stredne závažnú až závažnú EO. Vzhľadom na nedostatočné povedomie o ochorení, diagnostiku a referral predpokladám cca 40–50 pacientov ročne na Slovensku reálne vhodných a dostupných na liečbu teprotumumabom v navrhovanej 2. línii po zlyhaní liečby kortikoidmi. 2. Najväčšiu pridanú hodnotu môže mať teprotumumab u dospelých pacientov s aktívnou stredne ťažkou až ťažkou EO, s klinicky významnou proptózou a/alebo diplopiou, s nedostatočnou odpoveďou na IV glukokortikoidy v 1. línii liečby a pri vysokom riziku dlhodobej funkčnej a vzhľadovej morbidity⁶.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Momentálne sa na Slovensku liečivo teprotumumab nepoužíva v žiadnej off label indikácii, ani sa takéto použitie nepredpokladá. Teprotumumab má cieľný účinok na IGF-1R, blokádu ktorého ovplyvňuje zápal a procesy vedúce k expanzii orbitálneho tuku, zväčšeniu extraokulárnych svalov, akumulácii hyaluronánu a remodelácii orbitálnych tkanív^{7,8}. Teda ide o potenciálne chorobu modifikujúci účinok, ktorý zasahuje širšie spektrum patológie než samotná supresia zápalu.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Akým spôsobom sú v súčasnosti liečení dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou endokrinnou orbitopatiou po zlyhaní liečby kortikosteroidmi, pri intolerancii tejto liečby alebo ak je u nich liečba kortikosteroidmi kontraindikovaná. 4. Aké je odhadované percentuálne zastúpenie jednotlivých liečebných možností u pacientov opísaných v otázke 3? 5. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 6. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnostika a liečba pacienta s EO si vyžaduje multidisciplinárny manažment⁶. Ak prevládajú príznaky hypertyreózy je pacient referovaný k regionálnemu endokrinológovi. Úlohou endokrinológa je diagnostika a liečba dysfunkcie štítnej žľazy, edukácia všetkých pacientov o možnom riziku vzniku EO, diagnostika EO u pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou. Endokrinológovia by mali ovládať základné prvky oftalmologického vyšetrenia u pacientov s EO, aby mohli hodnotiť závažnosť a aktivitu ochorenia podľa viac postihnutého oka. Súčasťou starostlivosti je zavedenie všeobecných opatrení a odporúčaní týkajúcich sa životného štýlu a odoslanie k oftalmológovi tých pacientov, u ktorých je diagnóza alebo závažnosť EO nejasná. Pokiaľ má pacient diagnostikovanú stredne závažnú až závažnú a zrak ohrozujúcu EO má byť odoslaný do špecializovaného centra EO (urgencia postupu je definovaná v ŠDaTP)⁶. Ak prevládajú očné príznaky je pacient referovaný k regionálnemu oftalmológovi. Úlohou oftalmológa je diagnostika alebo potvrdenie EO, manažment pacientov s miernou formou EO, zavedenie všeobecných opatrení a odporúčaní týkajúcich sa životného štýlu, alebo odoslanie pacientov so stredne závažnou až závažnou a zrak ohrozujúcou EO do špecializovaného centra (urgencia postupu je definovaná v ŠDaTP)⁶. Pre optimálnu liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou a zrak ohrozujúcou EO je nevyhnutné multidisciplinárne rozhodovanie založené na úzkej komunikácii medzi odborníkmi, koordinovaná starostlivosť, ktorá zahŕňa liečbu ochorení štítnej žľazy aj orbity, zručnosti a odborné znalosti pre diagnostiku, hodnotenie a liečbu EO špecialistami z oblasti endokrinológie, oftalmológie, ortoptiky a podľa potreby otorinolaryngológie /maxilofaciálnej /plastickej chirurgie, klinickej psychológie, nukleárnej medicíny a rádiológie, včasné poskytovanie liečby a dostupnosť inovatívnej liečby založenej na dôkazoch⁶. Formát takejto starostlivosti poskytujú špecializované centrá pre liečbu EO, ktoré

	na podklade multidisciplinárneho prístupu zabezpečia kvalitnú a včasnú starostlivosť o týchto pacientov⁶. 2. Na Slovensku sa liečba endokrinnej orbitopatie riadi najmä lokálnymi štandardnými diagnosticko-terapeutickými odporúčaniami, ktoré sú publikované na stránke MZ SR a založené na princípoch odporúčaní EUGOGO 2021, ATA/ETA 2022 a odporúčaniami Českej Endokrinologickej Spoločnosti⁶. Momentálne sa ako prvá línia liečby stredne ťažkej až ťažkej EO používajú pulzy intravenózných glukokortikoidov, perorálne steroidy a selén (odhadom 90%)⁶. V druhej línii liečby sa zopakujú pulzy intravenózných glukokortikoidov, alebo kombinácia glukokortikoidov s mykofenolát mofetilom, radioterapia alebo korekčné operačné výkony. Presné percentuálne zastúpenie používaných liečebných prístupov nie je známe a predpokladám, že sa líši medzi jednotlivými pracoviskami. V ojedinelých prípadoch sa podáva off label liečba rituximabom schvaľovaná MZ SR na výnimku (odhadom cca <5%). Dostupnosť k inovatívnej biologickej liečbe je preto na Slovensku nedostatočná. V prípade zrak ohrozujúcej EO sa pristupuje k dekompresnej operácii (odhadom cca <2%)⁶. Skúsenosti s pokročilou invazívnou aj neinvazívnou liečbou EO sú limitované a zatiaľ koncentrované v 3 centrách EO⁶. 3. V súčasnosti sú na Slovensku k dipozícii iba limitované ciele možnosti liečby v neskorších líniiach. Väčšina týchto režimov je off label a ich použitie si vyžaduje schválenie MZ SR. Preto je postup ďalšej liečby individuálny a závisí od klinického stavu pacienta⁶. Pri uspokojivej odpovedi sa ďalšia systémová liečba nepodáva, pacient zostáva v pravidelnom sledovaní a pokračuje sa v lokálnej liečbe očného povrchu podľa potreby. Súčasne sa sleduje, či odpoveď pretrváva alebo sa objaví relaps^{5,6,10}. Pokiaľ dôjde k relapsu ochorenia a ochorenie je znovu aktívne, teda dominantným príznakom je zápal je možné zopakovať IV glukokortikoidy. V prípade, že je dominantným príznakom proptóza a/alebo diplopia je možné u pacientov, ktorí boli respondentmi na liečbu teprotumumabom zopakovať ešte jeden cyklus (8 infúzií). U pacientov, ktorí neboli respondentmi na teprotumumab je možné indikovať radioterapiu, alebo off label imunosupresívnu liečbu rituximabom alebo tocilizumabom^{5,6,8,10}. Pokiaľ je pacient v inaktívnej fáze ochorenia, volí sa prístup „Watch and Wait“ a v prípade potreby sa pristupuje k rehabilitačným chirurgickým výkonom^{5,6,10}. 4. Prvá línia liečby stredne ťažkej až ťažkej EO - pulzy intravenózných glukokortikoidov, perorálne steroidy a selén (odhadom 90%)⁶. V druhej línii liečby sa zopakujú pulzy intravenózných glukokortikoidov, alebo kombinácia glukokortikoidov s mykofenolát mofetilom, radioterapia alebo korekčné operačné výkony. Presné percentuálne zastúpenie používaných liečebných prístupov nie je známe a predpokladám, že sa líši medzi jednotlivými pracoviskami. V ojedinelých prípadoch sa podáva off label liečba rituximabom schvaľovaná MZ SR na výnimku (odhadom cca <5%). Dostupnosť k inovatívnej biologickej liečbe je preto na Slovensku nedostatočná. V prípade zrak ohrozujúcej EO sa pristupuje k dekompresnej operácii (odhadom cca <2%)⁶. 5. Na Slovensku sa liečba endokrinnej orbitopatie riadi najmä lokálnymi štandardnými diagnosticko-terapeutickými odporúčaniami, ktoré sú publikované na stránke MZ SR⁶. 6. V súčasnosti nie je reálna skúsenosť s podávaním teprotumumabu na Slovensku. a skúsenosti s inou biologickou liečbou sú limitované. Pokiaľ dôjde k relapsu ochorenia a ochorenie je znovu aktívne, teda dominantným príznakom je zápal je možné zopakovať IV glukokortikoidy. V prípade, že je dominantným príznakom proptóza a/alebo diplopia je možné u pacientov, ktorí boli respondentmi na liečbu teprotumumabom zopakovať ešte jeden cyklus (8 infúzií). U pacientov, ktorí neboli
--	--

	respondentmi na teprotumumab je možné indikovať radioterapiu, alebo off label imunosupresívnu liečbu rituximabom alebo tocilizumabom ^{5,6,8,10} .
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	V súčasnosti nie je reálna skúsenosť s podávaním teprotumumabu na Slovensku a skúsenosti s inou biologickou liečbou sú limitované. Podľa dostupných informácií z centier EO, ktoré sú pracoviskami Univerzitných nemocníc, každé z týchto pracovísk disponuje aplikačným centrom pre biologickú liečbu
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Väčšina pacientov s EO na Slovensku doteraz nemá prístup k biologickej liečbe . Pacienti sú liečení predovšetkým IV glukokortikoidmi. Glukokortikoidy a mykofenolát sú primárne protizápalové a imunosupresívne lieky, ktoré majú najväčší efekt na bolesť, erytém, edém, chemózu. Ich účinok na už vzniknuté zväčšenie extraokulárnych svalov, orbitálneho tuku, proptózu a reziduálnu diplopiu je variabilný ^{5,6,10} . Pacient preto niekedy potrebuje sekvenčnú kombináciu viacerých terapeutických prístupov, vrátane chirurgických, ktoré sú ale na Slovensku limitované a pre väčšinu pacientov nedostupné
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológií môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia teprotumumabu do terapeutického armamentária endokrinológa alebo oftalmológa neprináša žiadne výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov, alebo pre ich etické presvedčenie. Z hľadiska bezpečnostného profilu je pri teprotumumabe potrebné sledovať najmä poruchy sluchu vrátane hypoakúzy, tinitu a autofónie, hyperglykémii, svalové spazmy a infúzne reakcie. V štúdií OPTIC boli nežiaduce udalosti prevažne mierne až stredne závažné, ale poruchy sluchu si vyžadujú cielený monitoring reflektovaný v Opatreniach na minimalizáciu rizika ⁸ .
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Pre optimálnu liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou a zrak ohrozujúcou EO je nevyhnutné multidisciplinárne rozhodovanie založené na úzkej komunikácii medzi odborníkmi (endokrinológ, oftalmológ) s využitím spoločného rozhodovania a koordinovaná starostlivosť, ktorá zahŕňa liečbu ochorení štítnej žľazy aj orbity. Kľúčové sú tiež zručnosti a odborné znalosti pre diagnostiku, hodnotenie a liečbu EO špecialistami z oblasti endokrinológie, oftalmológie, ortoptiky a podľa potreby otorinolaryngológie /maxilofaciálnej /plastickej chirurgie, klinickej psychológie, nukleárnej medicíny, a rádiológie ⁶ . Tieto predpoklady na Slovensku splňajú centrá EO, preto by mali mať odborníci z týchto centier (endokrinológ a oftalmológ) možnosť predpisovať a aplikovať teprotumumab ⁶ .
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Za relevantné problémy považujem nedostatočné povedomie o ochorení a možnostiach liečby, nedostatočnú diagnostiku EO a medziodborový referral vzhľadom na limitované možnosti liečby a nedostupnosť inovatívnych liečebných prístupov v súčasnosti.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - EO je vzácne devastujúce ochorenie postihujúce prevažne ženy s významným dopadom na psychické zdravie, kvalitu života až následnú invalidizáciu - Iba zlomok pacientov má aktívnu závažnú až stredne závažnú formu ochorenia - Súčasná možnosť liečby na Slovensku sú obmedzené najmä na IV glukokortikoidy, ktoré pôsobia hlavne na zvládanie zápalových príznakov ochorenia - Hlavný inkrementálny prínos teprotumumabu oproti súčasnej štandardnej liečbe spočíva v tom, že má cielený účinok na IGF-1R, blokádu ktorého ovplyvňuje nielen zápal, ale súčasne a klinicky významne znižuje proptózu, diplopiu a orbitálnu tkanivovú expanziu a zlepšuje kvalitu života. - Starostlivosť o pacientov so stredne závažnou a závažnou a zrak ohrozujúcou EO by mala byť centralizovaná a v rukách skúsených odborníkov z oblasti endokrinológie a oftalmológie.	

Citácie

1. Bartalena L & Wiersinga WM. Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *European Thyroid Journal* 2020 **9** (Supplement 1) 3–16. (<https://doi.org/10.1159/000510700>)
2. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, Ezra D, Estcourt S, Foley P, Hickey J, Lazarus JH, MacEwen CJ, McLaren J et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clinical Medicine* 2015 **15** 173–178. (<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-173>)
3. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, Prummel MF & Wiersinga WM. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clinical Endocrinology* 2001 **54** 391–398. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x>)
4. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K & Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal* 2018 **7** 167–186. (<https://doi.org/10.1159/000490384>)
5. L Bartalena, G J Kahaly, L Baldeschi, C M Dayan, A Eckstein, C Marcocci, M Marinò, B Vaidya and W M Wiersinga on behalf of EUGOGO†. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* (2021) 185, G43–G67 (<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>)
6. P Kolar , N Majtanova, A Takacova, L Oravcova, I Wildova, P Palenikova, P Vanuga and J Payer. Diagnostika a liečba endokrinnej orbitopatie - štandardný diagnostický a terapeutický postup. <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
7. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine* 2020 **382** 341–352. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>)

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. 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.

9.3. 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.

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva teprotumumab 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. S21478-2026-SFLP-025-39564

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 04.08.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 01.09.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie žiadosti o porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti TEP voči komparátoru BSC pozostávajúcej z imunosupresívnej liečby, rádioterapie a symptomatickej liečby. Zároveň aj doplnenie FEM a BIA o porovnanie s relevantným komparátorom.	DR nedodal porovnanie s relevantným komparátorom. Pre porovnanie s imunosupresívnou liečbou doložil doplňujúci scenár FEM obsahujúci porovnanie voči RTX. DR tiež navrhol zúžiť IO vylúčením pacientov, ktorí nie sú vhodní na rádioterapiu. DR uviedol, že symptomatická liečba mohla byť užívaná v oboch ramenách klinickej štúdie OPTIC	Odpoveď neakceptujeme.