

Liečivo inebilizumab (Uplizna) na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis pozitívnych na protilátky proti acetylcholínovému receptoru alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
39832

ATC skupina:
L04AG10 (L04AA47)

ŠÚKL kód:
1095E

Publikované dňa:
06.10.2026

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

- **vyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Uplizna v indikácii liečby pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Hodnotená výška úhrady 50 730 € za balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z. z.

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

Zároveň odporúčame ministerstvu, aby prehodnotilo podmienky úhrady pre skupinu liekov v tejto terapeutickú indikáciu. Lieky Soliris a Vyvgart boli predmetom hodnotení NIHO č. 43A a č. 47. Z pohľadu NIHO nebola v predmetných konaniach dohodnutá NIHO odporúčaná nákladovo efektívna úhrada za balenie lieku a dohodnuté podmienky boli v rozpore so závermi príslušných NIHO hodnotení. Z toto dôvodu sú ovplyvnené dohodnuté úhrady následne hodnotených liekov v indikácii gMG (Ultomiris, Rystiggo a Zilbrysq). **Ak by bola nákladová efektívnosť lieku Uplizna modelovaná voči NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej jednotkovej úhrade liekov Soliris a Vyvgart** [REDACTED].

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie prejavujúce sa fluktuujúcou svalovou slabosťou a únavou. Pri generalizovanej MG môžu byť postihnuté bulbárne, končatinové aj dýchacie svaly. Závažný priebeh ochorenia môže viesť k myastenickej kríze s potrebou intenzívnej starostlivosti a podpory dýchania. Pacienti uvádzajú významné obmedzenie každodenného fungovania a kvality života, najmä v dôsledku porúch reči, prehĺtania, dýchania, svalovej slabosti a únavy. Základom liečby sú inhibitory acetylcholínesterázy, kortikosteroidy a nesteroidné imunosupresíva. Pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách ochorenia sa v klinickej praxi uplatňuje cielená liečba.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **INE + SoC** = inebilizumab + štandardná liečba (z angl. standard of care)
Liek Uplizna nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP).
- Komparátormi sú režimy:
 - **ECU + SoC** = ekulizumab + SoC
 - **EFGA + SoC** = efgartigimod alfa + SoC
 - **ROZA + SoC** = rozanolixizumab + SoC
 - **RAVU + SoC** = ravulizumab + SoC
 - **ZLP + SoC** = zilukoplan + SoC

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Na základe predložených dôkazov považujeme účinnosť INE + SoC a komparátorov ECU + SoC, EFGA + SoC, ROZA + SoC, RAVU + SoC a ZLP + SoC za podobnú na základe výsledkov sieťovej metaanalýzy (z angl. Network Meta Analysis, NMA) predloženej DR v rámci žiadosti.** Komparatívne porovnanie INE + SoC voči ECU + SoC v kvalite života nie je dostupné. Dôkaz pre porovnanie INE voči ECU, ZLP a RAVU je dostupný iba u pacientov s pozitívitou protilátok proti AChR, pre komparátory EFGA a ROZA je dostupný dôkaz pre celú populáciu v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením t. j. aj pre pacientov s pozitívitou protilátok voči MuSK. Túto skutočnosť nepovažujeme za zásadný problém vzhľadom na predpokladané nízke zastúpenie pacientov s pozitívitou protilátok voči MuSK v populácii. INE aj komparátory sa pridávajú k SoC. Pre zjednodušenie textu reportujeme výsledky ako rozdiel medzi liečivami bez uvádzania SoC.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival)** v NMA nebolo porovnávané.
- **Zmena v skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote** (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, každodenné činnosti pri MG): Výsledky NMA v celkovej populácii preukázali štatisticky [redacted] MG-ADL skóre oproti začiatku pri liečbe INE v porovnaní s EFGA (rozdiel [redacted]) a [redacted] rozdiel v znížení MG-ADL skóre s ostatnými komparátormi – ECU, RAVU, ROZA, ZLP.
- **Zmena v skóre MG-ADL o ≥ 2 body:** Výsledky NMA v celkovej populácii preukázali [redacted] v dosiahnutí odpovede danej znížením skóre MG-ADL o ≥ 2 body u INE voči komparátorom EFGA, RAVU, ROZA, ZLP. Porovnanie voči ECU v tomto ukazovateli nie je dostupné.
- **Kvalita života:** Kvalita života bola hodnotená revidovaným 15-otázkovým dotazníkom kvality života pri MG (z angl. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale, MG-QoL15r). Porovnanie voči ECU v tomto ukazovateli nie je dostupné. Výsledky poukazujú na [redacted].
- **Bezpečnosť:** liečba INE je podľa [redacted] výsledkov NMA spojená s podobným výskytom nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa ako ZLP, ROZA, RAVU a EFGA. Porovnanie voči ECU v tomto ukazovateli nie je dostupné. Podobná šanca na výskyt závažnej nežiaducej udalosti (z angl. serious adverse event, SAE) bola pozorovaná v porovnaní INE voči ZLP, ROZA podávaného v dávke 7 mg/kg, RAVU, EFGA a ECU. [redacted] rizika SAE bolo pozorované voči ROZA podávaného v dávke 10 mg/kg.
- **Limitáciou predloženej NMA** je heterogenita populácií pacientov medzi štúdiami, v zložení súbežne podávanej SoC a v rôznom časovom intervale vyhodnotenia klinických prínosov. Neistotu vzbudzuje aj fakt, že dôkaz z NMA pre porovnanie prínosu INE voči ECU, ZLP a RAVU zahŕňa iba pacientov s pozitívou protilátok proti AChR a nie aj voči MuSK. Túto skutočnosť nepovažujeme za zásadný problém vzhľadom na predpokladané nízke zastúpenie pacientov s pozitívou protilátok voči MuSK v populácii.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **INE pri požadovanej výške úhrady 50 730 € za balenie spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- DR predpokladá rovnakú účinnosť INE a komparátorov. DR preto dodal analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost minimization analysis, CMA). V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie boli náklady na ročnú liečbu INE
 - voči EGFA inkrementálne náklady vo výške -866,9-tisíc €,
 - voči ECU inkrementálne náklady vo výške -663,4-tisíc €,
 - voči RAVU inkrementálne náklady vo výške -788,6-tisíc €,
 - voči ROZA inkrementálne náklady vo výške -1,06 mil. €,
 - voči ZLP inkrementálne náklady vo výške -538,0-tisíc €.

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

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje INE (záporné inkrementálne náklady predstavujú úsporu):
 - voči EGFA inkrementálne náklady vo výške [redacted] €,
 - voči ECU inkrementálne náklady vo výške [redacted] €,
 - voči RAVU inkrementálne náklady vo výške [redacted] €,
 - voči ROZA inkrementálne náklady vo výške [redacted] €,
 - voči ZLP inkrementálne náklady vo výške [redacted] €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty predstavuje absencia modelovania následnej liečby.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Uplizna (hrubý dopad) pri požadovanej úhrade 50 730 € v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 7,4 mil. € a čistý dopad liečby liekom Uplizna vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov, vývoja penetrácie a klinickej praxe pri podávaní liečob.**

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.3. Opis intervencie (B0001)	19
3.4. Registrácia technológie (A0020)	19
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	20
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	24
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	25
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	25
4.2. Výsledky účinnosti	27
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	29
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)	34
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	35
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	36
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	36
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	37
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	38
7.1. Etická analýza	38
7.2. Organizačné aspekty	39
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	39
7.4. Právne aspekty	40
8. Zdroje	41
9. Apendix	43
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	43
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	43
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	46
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	47
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	51

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií INE	25
Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní	25
Tabuľka 5: Čas analýzy dát do NMA zahrnutých klinických štúdií	27

Tabuľka 6: Neverejné úhrady za komparátory a dopad úpravy na inkrementálne náklady INE vs. komparátor	33
Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	35
Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	35
Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na plávajúce roky	37

Obrázky

Obrázok 1: Imunopatogenetické podskupiny myasténie gravis.....	16
Obrázok 2: Národné odporúčania sekcie pre NMO v liečbe gMG z roku 2026	18
Obrázok 3: Porovnávacie siete NMA pre ukazovatele účinnosti a kvality života.....	26
Obrázok 4: Zmena v skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote INE vs. komparátory.....	28
Obrázok 5: Zlepšenie v skóre MG-ADL o ≥ 2 body INE vs. komparátory.....	28
Obrázok 6: Zmena v skóre MG-QoL15r oproti východiskovej hodnote INE vs. komparátory	29
Obrázok 7: Porovnávacie siete bayesovskej NMA pre ukazovatele bezpečnosti	29
Obrázok 8: Výskyt akýchkoľvek AE; INE vs. ZLP, ROZA, RAVU a EFGA	30
Obrázok 9: Výskyt akýchkoľvek SAE; INE vs. komparátory	30

Použité skratky

AbAChR	protilátky proti acetylcholínovému receptoru (z angl. Acetylcholin Receptor Antibody positive)
Ach	acetylcholín
AchE	acetylcholinesteráza
AchR	acetylcholínový receptor
AE	nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
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)
CD	klaster diferenciácie (z angl. cluster of differentiation)
CDA-AMC	Kanadská lieková agentúra (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CFB	zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline)
CMA	analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost minimization analysis)
CrI	interval kredibility (z angl. Credible interval)
DR	držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECU	ekulizumab
EFGA	efgartigimod alfa
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EPP	potenciál koncovej platničky (z angl. end plate potential)
EQ-5D	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQol five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FcRn	neonatólny Fc receptor (z angl. Fc receptor neonatal)
FE	fixný efekt
FEM	farmakoekonomický model
FER	farmakoekonomický rozbor
gMG	generalizovaná myasténia gravis
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)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IgG	imunoglobulín G
INE	inebilizumab
IO	indikačné obmedzenie

ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat)
IVIg	intravenózne imunoglobulín (z angl. Intravenous Immunoglobulin)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MG	myasténia gravis
MG-ADL	každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)
MGFA	Americká nadácia pre myasténiu gravis (z angl. Myasthenia Gravis Foundation of America)
MG-QoL15r	revidovaný 15-otázkový dotazník kvality života pri MG (z angl. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MuSK	svalovo špecifická tyrozínkináza
MuSK-Ab	protilátky proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (z angl. Muscle Specific Tyrosine Kinase)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEU	neuroológ
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
NMA	sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta Analysis)
NMJ	nervovosvalová platnička (z angl. neuromuscular junction)
NMO	neuromuskulárne ochorenie
NSI	nesteroidné imunosupresíva
oMG	okulárna myasténia gravis
OR	pomer šancí (z angl. odds ratio)
OS	celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
OZ	občianske združenie
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	placebo
PLEX	plazmaferéza, liečebná výmena plazmy (z angl. Plasma Exchange)
PML	progresívna multifokálna leukoencefalopatia
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RAVU	ravulizumab
RCP	randomizované kontrolované obdobie (z angl. randomized control period)
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RE	náhodný efekt (z angl. random effect)
ROZA	rozanolixizumab
SAE	závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event)
SF	bezpečnostný faktor (z angl. safety factor)
SoC	štandardná liečba (z angl. standard of care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov
ZLP	zilukoplan

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	30.05.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	06.10.2026
Trvanie hodnotenia	130 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Rola autorov: ZK je prvou autorkou hodnotenia; VV je druhým autorom hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci:

MUDr. Ivan Martinka, PhD.

Pacientske organizácie:

OZ Belasý motýľ: Mgr. Andrea Madunová

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

Katona Z., Varga V.: Liečivo inebilizumab (Uplizna) na liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis pozitívnych na protilátky proti acetylcholínovému receptoru alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL261; 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 pacientskych 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 závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Generalizovaná myasténia gravis (gMG) • MKCH-10¹: G70.0 Populácia podľa EMA²: • Ako prídavná terapia k štandardnej liečbe gMG u dospelých pacientov, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (anti-acetylcholine receptor antibody positive, anti-AChR-Ab+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozín-kináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody positive, anti-MuSK-Ab+). Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba inebilizumabom sa môže indikovať pacientom s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe: - inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo - inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo - inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo - u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Fakultnej nemocnice Nitra, Fakultnej nemocnice Trnava, v Univerzitnej nemocnici Martin, na neurologickom

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

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

	oddelení Nemocnice AGEL Levoča, a.s. a v Univerzitnej nemocnici svätého Michala, a.s. Bratislava. - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. - Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ)
Intervencia (Intervention)	
	Inebilizumab (INE) + štandardná liečba (z angl. Standard of Care, SoC)
Komparátor (Comparator)	
	Ekulizumab (ECU) + SoC Efgartigimod alfa (EFGA) + SoC Rozanolixizumab (ROZA) + SoC Ravulizumab (RAVU) + SoC Zilukoplan (ZLP) + SoC
Ukazovatele (Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita Zmena skóre v hodnotení každodenných činností pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-ADL) - zmena voči východiskovej hodnote - zlepšenie (zvýšenie) skóre MG-ADL o ≥ 2 body Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický 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

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje) [1].
- Klinické postupy vypracované sekciou pre Neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO liekov Imaavy (L228) [2], Rystiggo (L143) [3], Vyvgart (č. 47) [4], Ultomiris (ZHL124A) [5], Zilbrysq (ZHL128) [6] a Soliris (č. 43A) [7]
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstup klinického odborníka, patientskej organizácie a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie zahraničnej HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcie CDA-AMC⁴.

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. Získaný vstup od klinického odborníka a patientskej organizácie nemusí dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 23.09.2026.

V rámci zapojenia odborníkov bol 23.09.2026 kontaktovaný zástupca sekcie pre Neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti, ktorý sprostredkoval vstup jedného klinického odborníka.

Patientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 23.09.2026. Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Belasý Motýľ.

⁴ [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohroziť 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2]

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie prejavujúce sa ako fluktuujúca svalová slabosť a únava. Svalová slabosť môže postihnúť ktorúkoľvek svalovú skupinu, avšak približne dve tretiny pacientov majú spočiatku okulárnu formu MG (oMG), pri ktorej sú postihnuté iba extraokulárne (okohybné) svaly. Do dvoch rokov sa plná symptomatológia rozvinie u $\geq 80\%$ pacientov s oMG a ochorenie prejde do generalizovanej MG (gMG). Progresia svalovej slabosti postupuje v smere extraokulárne $\rightarrow$ tvárové $\rightarrow$ bulbárne svaly $\rightarrow$ svaly trupu a končatín. Funkcia hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu, močového mechúra a myokardu zostáva neporušená. Svalové atrofie sa vyskytujú v 10 – 20 % prípadov a šľachovo-okostnicové reflexy pri miernych formách nemusia byť alterované.

Príčinou MG je porucha funkcie nervovosvalovej platničky (z angl. neuromuscular junction, NMJ), kde signál z nervu prechádza do svalu prostredníctvom vyplavenia acetylcholínu (ACh) z neurónu a jeho následnej väzby na acetylcholínový receptor (AChR) na membráne svalovej bunky. Interakciou ACh a AChR vznikne potenciál koncovej platničky (z angl. end plate potential, EPP) a ten vyvolá akčný potenciál svalovej bunky. V NMJ je prítomný enzým acetylcholinesteráza (AChE), ktorý rozkladá ACh po prenose signálu. V zdravej nervovosvalovej platničke je mnohonásobný nadbytok AChR, takže EPP je aj po niekoľkých signáloch a pri nižšej koncentrácii ACh vyšší než prah potrebný k spusteniu akčného potenciálu. Tento mechanizmus sa nazýva bezpečnostný faktor (z angl. safety factor, SF) a zabezpečuje funkčnosť svalov aj po viacnásobnom aktivovaní. Pri MG však v NMJ nie je dostatočné množstvo AChR. To znefunkční SF a pri opakovanej stimulácii sa dostaví svalová slabosť. Najčastejšou príčinou nedostatku AChR je prítomnosť autoprotilátok typu imunoglobulín G (IgG) proti acetylcholínovému receptoru. Títo pacienti sa označujú ako pozitívni na protilátky proti AChR (z angl. Acetylcholin Receptor Antibody positive, AChR-Ab+) a tvoria väčšinu pacientov s MG (80 – 85 %; Obrázok 1). Druhou najčastejšou príčinou sú protilátky proti svalovo špecifickej kináze (z angl. Muscle Specific Tyrosine Kinase, MuSK; Obrázok 1). Tento enzým zohráva úlohu v tvorbe a usporiadaní receptorov v NMJ. Z 15 % pacientov, ktorí nemajú protilátky proti AChR, je asi 40 % pozitívnych na protilátky proti MuSK (MuSK-Ab+). AChR-Ab zároveň zohrávajú úlohu v stimulovaní silnej zápalovej reakcie prostredníctvom aktivácie komplementovej kaskády, čo vedie k deštrukcii nervovo-svalového spojenia.

Obrázok 1: Imunopatogenetické podskupiny myasténie gravis

Podskupina MG	Autoprotilátky	% výskytu	Vek pri vzniku	Patológia týmusu	Imunopatogenéza
AChR pozitívna skorý nástup	+ proti AChR	25 – 30%	< 45 rokov	hyperplázia týmusu	predominantne intratýmusová
AChR pozitívna neskorý nástup	+ proti AChR	45 – 50%	> 45 rokov	involúcia týmusu, atrofia týmusu	predominantne extratýmusová
MGAT	+ proti AChR	10 – 15%	40 - 60 rokov	tymómy	kombinovaná: účasť tymómu, ale najmä extratýmusová
MuSK pozitívna	+ proti MuSK	~ 8 %	mladý, stredný vek < 50 rokov	týmus – involúcia	extratýmusová
LRP4 pozitívna	+ proti LRP4	1 – 2 %	mladý, stredný vek	týmus – involúcia	extratýmusová
Agrín pozitívna*	+ proti agrínu	1%	mladý, stredný vek	týmus – involúcia	extratýmusová
Séronegatívna	žiadne	3 – 4%	v akomkoľvek veku	mladší – hyperplázia	intratýmusová

*Patogenecita protilátok proti agrínu je neistá. Existencia anti-agrín pozitívnej MG ako samostatnej jednotky je diskutabilná. AChR, acetylcholinový receptor; MG, myasténia gravis; MGAT, myasténia gravis asociovaná s tymómom; MuSK, svalovo špecifická tyrozínkináza; LRP4, lipoprotein receptor-related protein 4;

Zdroj: [1]

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

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Príznaky sa zhoršujú po námahe a v priebehu dňa a zlepšujú sa odpočinkom. Zhoršenie nastáva aj vplyvom tepla, stresu, infekcií a u žien potenciálne aj v menštruačnom období.

Postihnuté bývajú svaly:

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

U pacientov môže dôjsť k rýchlemu a nepredvídateľnému zhoršeniu príznakov, ktoré si vyžaduje zásah alebo zmenu liečby. Tento stav sa označuje ako **myastenická exacerbácia**, ktorá môže prejsť do myastenickej krízy. Myastenická exacerbácia je definovaná ako kolísanie a zhoršovanie symptómov pri stredne ťažkej až ťažkej MG, ktoré si vyžaduje intervenciu alebo zmenu liečby alebo ako dočasné zhoršenie, definované ako progresívne zhoršenie pozorované v posledných dňoch a ktoré nie je dlhšie ako 30 dní.

Myastenická kríza predstavuje život ohrozujúcu manifestáciu ochorenia s respiračnou insuficienciou vyžadujúcou použitie invazívnej alebo neinvazívnej ventilácie a podanie intravenózneho imunoglobulínu alebo plazmaferézu. Myastenická kríza je dôsledkom slabosti respiračného svalstva, ale môže byť zapríčinená aj bulbárnou slabosťou s kolapsom horných dýchacích ciest. V súčasnosti vzniká približne u 5 % pacientov.

Prevalencia MG má stúpajúci trend, ročná mortalita naopak za posledné desaťročia výrazne klesla (z 30 % na 3 – 10 %).

Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že prejavy ochorenia výrazne zasahujú do kvality života pacientov. Uvádzajú dvojité, rozmazané videnie, závraty, ťažkosti s očnými viečkami a svalmi na tvári, kvôli ochabnutým svalom na tvári nezrozumiteľná reč, neistý a zachrípnutý hlas, ťažkosti s prehĺtaním pri jedle, pití, pri slinách, problémy s dýchaním. Uvádzajú aj výraznú slabosť končatín, slabosť, problém prejsť aj na krátku vzdialenosť, problém pri sebaobslužných úkonoch, pocit neustálej únavy, bolesti celého tela a z únavy časté boľenie hlavy. Uvedené prejavy spúšťajú u pacientov úzkosť a frustráciu, čo u niektorých vyvoláva depresiu.

Klasifikácia ochorenia [1]

Klasifikáciu MG navrhnutú členmi Americkej nadácie pre myasténiu gravis (z angl. Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) v roku 2000 na základe klinickej prezentácie ochorenia uvádza Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Klasifikácia MG podľa MGFA

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

MG – myasténiu gravis; MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America

Zdroj: [1]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Na Slovensku nie je schválený štandardný diagnosticko-terapeutický postup Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre predmetné ochorenie [8]. Nižšie sú zhrnuté odporúčania sekcie pre Neuromuskulárne ochorenia (NMO) Slovenskej neurologickej spoločnosti z roku 2026 (Obrázok 2) [9].

Dlhodobu sa v liečbe MG používala kombinácia inhibítorov acetylcholinesterázy a imunosupresív – buď zo skupiny kortikosteroidov a/alebo nesteroidných imunosupresív. V prípade fulminantného (rýchlo postupujúceho) priebehu novo diagnostikovanej gMG, ťažších akútnych exacerbácií, hroziacich alebo skutočných myastenických kríz bola indikovaná intervenčná imunoterapia – intravenózne imunoglobulín alebo plazmaferéza [9].

Závažnosť ochorenia sa hodnotí najčastejšie týmito dvoma škálami [5, 9]:

MG-ADL (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) – každodenné činnosti pri MG – celkové skóre je v rozmedzí od 0 do 24, pričom vyššie hodnoty zodpovedajú vážnejšiemu postihnutiu. Hodnotia sa tieto bežné aktivity bodmi od 0 (žiadne problémy) po 3 (vážne problémy, výrazne obmedzujúce): rozprávanie, prehĺtanie, žuvanie, dýchanie, umývanie zubov/česanie, vstávanie zo sedu, dvojité videnie, pokles viečok.

QMG (z angl. Quantitative Myasthenia Gravis Test – kvantitatívny test myasténie gravis) – tento test hodnotí svalovú slabosť rôznych skupín svalstva podľa výdrže pri určitom úkone (napr. po akom čase sa objaví ptóza očných viečok pri pohľade nahor, dysartria pri počítaní nahlas, slabosť ramien pri upažení, slabosť rúk pri zovretí). Výsledok je v rozmedzí 0 až 39 bodov, pričom vyššie číslo znamená horšie postihnutie.

Obrázok 2: Národné odporúčania sekcie pre NMO v liečbe gMG z roku 2026

Generalizovaná myasténia gravis				
Liečba	Anti-AChR pozitívna MG		Anti-MuSK pozitívna MG	
	1. Voľba	2. Voľba	1. Voľba	2. Voľba
	Kortikosteroidy a/alebo Azatioprin Tymektómia	Kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus)	Kortikosteroidy a/alebo Azatioprin	Kortikosteroidy a/alebo nesteroidné imunosupresíva (cyklosporín A, mykofenolát mofetil, takrolimus)
modifikujúca ochorenie	+/- Kortikosteroidy a/alebo Jeden preparát z liečiv indikovaných na ľahkú/stredne aktívnu MG			
	Vysoko aktívna MG	i.v. imunoglobulín Plazmaferéza/Imunoadsorpcia	Anti-CD20 protilátky (rituximab)	FcRn-antagonisty (rozanolixizumab) i.v. imunoglobulín Plazmaferéza/Imunoadsorpcia
	Inhibitory komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) FcRn-antagonisty (efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab) Anti-CD20 protilátky (rituximab) Anti-CD19 protilátky (inebilizumab) Tymektómia			

AChR – acetylcholínový receptor; CD – klaster diferenciácie (z angl. cluster of differentiation); FcRn – neonatálny Fc receptor; i. v. – intravenózne; MG – myasténia gravis; MuSK – muskarínový receptor

Zdroj: [1, 9]

Klinický odborník, ktorý poskytol vstup do hodnotenia, udáva, že existujú národné odporúčania schválené výborom Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti, odporúčania však nemajú status štandardného diagnosticko-terapeutického postupu. Pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách generalizovanej MG sa používala liečba intravenóznym imunoglobulínom v mesačných intervaloch v dávke najviac 1 g/kg, nejde však o štandardnú liečbu. V súčasnosti pri dobrej dostupnosti biologickej liečby uprednostňujú EFGA,

ROZA, RAVU a ZLP. Hodnotené liečivo aj iné biologiká by sa mali používať ako prídavná liečba k SoC v zložení inhibítory acetylcholinesterázy + kortikosteroid ± nesteroidné imunosupresívum.

3.3. Opis intervencie (B0001)

Inebilizumab (INE) + štandardná liečba (z angl. Standard of Care, SoC)

INE

Farmakoterapeutická skupina:

Imunosupresíva, monoklonálne protilátky

Dávkovanie:

INE sa podáva ako intravenózna infúzia. Po prvej dávke (300 mg) nasleduje o 2 týždne druhá dávka (300 mg); v udržiavacej fáze sa ďalšie dávky (300 mg) sa podávajú každých 6 mesiacov. INE je určený na dlhodobú liečbu [10].

SoC tvorí kombinácia liečiv zo skupiny inhibítorov acetylcholinesterázy (AChE), kortikosteroidov a nesteroidných imunosupresív (NSI) [1, 9]:

- pyridostigmín (inhibítor acetylcholinesterázy, parasymptomimetikum)
 - dávkovanie je individualizované podľa klinickej odpovede, užíva sa perorálne v pravidelných intervaloch; opakované dávky od 30 mg (0,5 tablety) do 180 mg (3 tablety), každá sa podáva v intervaloch počas celého dňa. Celková denná dávka je zvyčajne v rozsahu 120 mg (2 tablety) – 1 200 mg (20 tabliet), no u niektorých pacientov v závislosti od titrácie dávky môžu byť potrebné vyššie dávky [11]
- neostigmín (inhibítor acetylcholinesterázy, nepriame parasymptomimetikum)
 - podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) perorálna dávka pre dospelých pacientov predstavuje 15 mg každé 3 – 4 hodiny, v prípade potreby možno dávku individuálne zvýšiť, no neprekračovať dennú dávku 150 mg [1, 12]
 - liek je dostupný ako subkutánna alebo intramuskulárna injekcia s dávkou 1 – 2 ampulky denne (1 ampulka obsahuje 05 mg liečiva) [13]
- prednizón (kortikosteroid)
 - užíva sa perorálne v dávke 5 – 60 mg denne [14], držiteľ registrácie (DR) uvádza, že prednizón sa obvykle užíva v jednej dennej dávke alebo obdeň
- azatioprin (nesteroidné imunosupresívum, antimetabolit purínu)
 - podľa SPC nie je azatioprin registrovaný na liečbu MG; užíva sa perorálne vo forme tabliet [15]
 - podľa slovenských odporúčaní z roku 2026 je azatioprin v úvode liečby indikovaný v dávke 2 – 4 mg/kg, udržiavacia dávka sa pohybuje na úrovni 1 – 2 mg/kg; liečba azatioprinom obvykle trvá niekoľko rokov
 - DR uvádza dávkovanie 1 – 3 mg/kg/deň
- cyklosporín (nesteroidné imunosupresívum, cyklický polypeptid)
 - podľa SPC nie je cyklosporín registrovaný na liečbu MG; rozmedzie dávkovania pri jednotlivých indikáciách má slúžiť iba ako usmernenie [16]
 - DR uvádza jeho perorálne použitie samostatne alebo v kombinácii s ďalšími imunosupresívami v dávke 2 – 5 mg/kg/deň
- cyklofosfamid (nesteroidné imunosupresívum, cytostatikum s alkylačným mechanizmom účinku)
 - podáva sa intravenózne – pri kontinuálnej liečbe v dávke 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti denne (zodpovedá 120 – 240 mg/m² povrchu tela); pri intermitentnej liečbe v dávke 10 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti (zodpovedá 400 – 600 mg/m² povrchu tela) v intervaloch 2 – 5 dní [1, 17]

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Uplizna nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) [18].

Aktuálne znenie indikácie v SPC:

Uplizna je indikovaná ako prídavná terapia k štandardnej liečbe gMG u dospelých pacientov, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (anti-acetylcholine receptor antibody positive, anti-AChR-Ab+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozín-kináze (anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody positive, anti-MuSK-Ab+) [10].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Predmetom tohto hodnotenia je žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny; na Slovensku je liek Uplizna v súčasnosti kategorizovaný na liečbu dospelých pacientov s neuromyelitis optica [19]. V hodnotenej indikácii DR o kategorizáciu doteraz nežiadal.

NIHO nedisponuje informáciami, že by liečba liekom Uplizna bola štandardne hrazená nad rámec kategorizácie [20, 21, 22] ani že by sa užívala vo výnimkovom režime podľa § 88 zákona č. 363/2011 Z. z.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

V rámci predloženej žiadosti DR požaduje úhradu za balenie lieku Uplizna 100 mg koncentrát na infúzny roztok, intravenózne použitie, con inf 3x10 ml/100 mg (liek.inj.skl.) v indikácii gMG vo výške 50 729,70 €. Navrhovaná úhrada je zhodná s maximálnou úhradou zdravotnej poisťovne uvedenej v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [19].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia [1]:

Hrazená liečba inebilizumabom sa môže indikovať pacientom s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/ kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/ kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/ kontraindikovaná.

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

Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme navrhované preskripčné aj indikačné obmedzenie.

DR navrhované rozšírenie súčasne platného IO INE o indikáciu liečby gMG umožňuje hradenie liečby pacientom bez špecifikovania ich veku [1]. Podľa SPC je liečba liekom Uplizna určená dospelým pacientom [10]. **Nevyžadujeme ani nenavrhujeme však úpravu IO**, keďže podľa zákona č. 362/2011 Z. z. je predpisujúci lekár povinný pri predpisovaní lieku postupovať v súlade s SPC (§ 119 ods. 15) a súčasne súladne s indikačným obmedzením (§ 119 ods. 10).

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory v populácii z pohľadu požadovaného IO považujeme režimy ekulizumab (ECU) + SoC, efgartigimod alfa (EFGA) + SoC, rozanolixizumab (ROZA) + SoC, ravulizumab (RAVU) + SoC a zilukoplan (ZLP) + SoC. Výber komparátorov podľa NIHO je v súlade s voľbou komparátorov podľa DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

- Podľa najnovších slovenských odporúčaní z roku 2026 sú uvedené režimy odporúčané v liečbe refraktérnej gMG [9].
- Klinický odborník zapojený do tohto hodnotenia označil za relevantné komparátory EFGA, ROZA, RAVU a ZLP v kombinácii so SoC.
- ECU + SoC a EFGA + SoC považujeme za relevantné komparátory v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO liekov Imaavy (L228) [2], Rystiggo (L143) [3], Ultomiris (ZHL124A) [5] a Zilbrysq (ZHL128) [6] na liečbu refraktérnej gMG.

Ekulizumab (ECU; liek Soliris)

Farmakoterapeutická skupina:

Inhibítory komplementu

Dávkovanie:

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

- Úvodná fáza – 900 mg ECU podávaných každý týždeň počas prvých 4 týždňov
- Udržiavacia fáza – 1 200 mg ECU podávaných počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg ECU podávaných každých 14 ± 2 dní [23].

Dávkovanie uvedené vo farmako ekonomickom rozbere (FER) pre ECU je v súlade s dávkovaním v príslušnom SPC.

IO lieku Soliris [19]:

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

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Efgartigimod alfa (EFGA; liek Vyvgart)

Farmakoterapeutická skupina:

Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka EFGA je 10 mg/kg ako 1-hodinová intravenózna infúzia, ktorá sa má podávať v cykloch raz týždenne počas 4 týždňov. Nasledujúce liečebné cykly sa majú aplikovať podľa zhodnotenia klinického stavu. Frekvencia liečebných cyklov sa môže u jednotlivých pacientov líšiť [24].

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

IO lieku Vyvgart [19]:

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

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Rozanolixizumab (ROZA; liek Rystiggo)

Farmakoterapeutická skupina:

Imunosupresíva, inhibítory neonatálneho Fc receptora (FcRn)

Dávkovanie:

Liečebný cyklus pozostáva z 1 subkutánnej dávky týždenne počas 6 týždňov. Dávky, ktoré sa majú podávať, závisia od telesnej hmotnosti pacienta (≥ 35 kg až < 50 kg: 280 mg; ≥ 50 kg až < 70 kg: 420 mg; ≥ 70 kg až < 100 kg: 560 mg; ≥ 100 kg: 840 mg). Nasledujúce liečebné cykly sa majú podávať podľa klinického hodnotenia. Frekvencia liečebných cyklov sa môže líšiť v závislosti od pacienta. V programe klinického vývoja mala väčšina pacientov medzi cyklami intervaly bez liečby trvajúce 4 – 13 týždňov. Približne 10 % pacientov malo interval bez liečby medzi cyklami kratší ako 4 týždne [25].

Dávkovanie uvedené vo FER pre ROZA je v súlade s dávkovaním v príslušnom SPC počas prvých 6 týždňov, liečbu počas nasledujúcich liečebných cyklov DR nepopisuje [1].

IO lieku Rystiggo [19]:

Rozanolixizumab je hradený pacientom s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 3 z iných ako okulárnych symptómov, s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu. Zhodnotenie odpovede na liečbu je vykonané po 6 mesiacoch, kedy pre pokračovanie v liečbe je nutné zníženie MG-ADL skóre o aspoň 2 body alebo viac. Pacienti sú považovaní za refraktérnych na liečbu, ak nedôjde k zlepšeniu symptómov na liečbe:

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Ravulizumab (RAVU; liek Ultomiris)

Farmakoterapeutická skupina:

Imunosupresíva, inhibítory komplementu

Dávkovanie:

Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po ktorej nasleduje udržiavacie dávkovanie, podávané intravenóznou infúziou. Dávky, ktoré sa majú podávať, závisia od telesnej hmotnosti pacienta (≥ 40 až < 60 kg: nasycovacia 2 400 mg /udržiavacia 3 000 mg; ≥ 60 až < 100 kg: nasycovacia 2 700 mg / udržiavacia 3 300 mg; ≥ 100 kg: nasycovacia 3 000 mg /udržiavacia 3 600 mg). Dospelým pacientom (vo veku ≥ 18 rokov) sa majú udržiavacie dávky podávať v intervale jedenkrát každých 8 týždňov, začína sa 2 týždne po podaní nasycovacej dávky [26].

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

IO lieku Ultomiris [19]:

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

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Zilukoplan (ZLP; liek Zilbrysq)

Farmakoterapeutická skupina:

Imunosupresíva, inhibítory komplementu

Dávkovanie:

ZLP sa má podávať raz denne subkutánnou injekciou. Dávka je odvodená od hmotnosti pacienta (< 56 kg: 16,6 mg; ≥ 56 až < 77 kg: 23 mg; ≥ 77 kg: 32,4 mg). Odporúčaná denná dávka zodpovedá približne 0,3 mg/kg [27].

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

IO lieku Zilbrysq [19]:

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

- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi a NSI, alebo
- inhibítormi AChE a kortikosteroidmi, ak je liečba NSI netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- inhibítormi AChE a NSI, ak je liečba kortikosteroidmi netolerovaná/kontraindikovaná, alebo
- u ktorých je liečba kortikosteroidmi a NSI netolerovaná/kontraindikovaná.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

SoC, ku ktorej sa vyššie uvedené liečivá podávajú ako prídavná terapia, je bližšie popísaná v časti 3.3.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Rituximab (+SoC)

Podľa národných odporúčaní sekcie pre NMO z roku 2026 nie je rituximab schvaľovaný poisťovňami na liečbu anti-AChR séropozitívnej MG, po schválení výnimky na podanie je možná liečba vysoko aktívnej anti-MuSK pozitívnej a dvojito séronegatívnej MG [9 (str. 20)].

Vzhľadom na predpokladanú nízku prevalenciu imunopatogenetickej podskupiny anti-MuSK+ gMG (približne 8 %; Obrázok 1) rituximab nepovažujeme za relevantný komparátor pre celú hodnotenú populáciu, ale za liečebnú možnosť pre úzku podskupinu pacientov s refraktérnou MuSK+ gMG, čo je v súlade s Metodickou príručkou, podľa ktorej je potrebné minimálne 10 % zastúpenie v slovenskej praxi [28].

Rovnako ani v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO týkajúcich sa liekov v príbuznej indikácii nebol rituximab považovaný za komparátor z dôvodu nedostatočného zastúpenia v liečbe diagnózy G70.0 (podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb – MKCH-10) v klinickej praxi podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií z roku 2023 [2, 3, 4, 6, 7].

Nipokalimab (+SoC)

Napriek tomu, že v čase hodnotenia lieku Uplizna už bolo publikované hodnotenie NIHO L228 týkajúce sa kategorizácie lieku Imaavy v rovnakej indikácii, MZ SR o zaradení lieku Imaavy do ZKL v tom čase ešte nerozhodlo [29, 30].

SoC

V súlade so závermi v NIHO hodnotení lieku Rystiggo usudzujeme, že samotné podávanie SoC nemá dostatočné zastúpenie pre zaradenie SoC medzi komparačné režimy. Na základe Metodickej príručky [11] by minimálne percentuálne zastúpenie pre SoC ako komparátor malo byť 20 %. Predpokladáme, že pacienti, ktorí spĺňajú IO dostupných aktívnych liečob (Obrázok 2) budú preferenčne liečení týmito liečivami.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia. Neidentifikovali sme žiadne randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomized Controlled Trial, RCT), ktoré by spĺňali kritériá definované v PICO – t. j. RCT porovnávajúce INE voči komparátorom. DR na preukázanie klinického prínosu INE + SoC voči ECU + SoC, EFGA + SoC, RAVU + SoC, ROZA + SoC a ZLP + SoC v žiadosti predložil bayesovskú sieťovú metaanalýzu (z angl. Network Meta Analysis, NMA; Tabuľka 4) [31]. Tabuľka 3 uvádza klinický štúdiu INE vstupujúcu do NMA.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií INE

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04524273	MINT	INE + SoC	PLA + SoC	119:117 (236)	prebiehajúca*

*predpokladané ukončenie štúdie je 06/2029

INE – inebilizumab; PLA – placebo; SoC – štandard liečby (z angl. Standard of Care)

Zdroj: [1, 32]

Tabuľka 4: Prehľad použitých nepriamych porovnaní

Názov publikácie	Analýza	Intervencia vs. komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania
Indirect treatment comparison for inebilizumab versus other therapies in adult patients with generalized myasthenia gravis	NMA	INE + SoC vs. Ekulizumab + SoC Efgartigimod alfa + SoC Ravulizumab + SoC Rozanolixizumab + SoC Zilukoplan + SoC	Máj 2026	Amgen

INE – inebilizumab; NMA – sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta Analysis); SoC – štandard liečby (z angl. Standard of Care)

Zdroj: [31]

Základná charakteristika štúdií a nepriamych porovnaní

Klinická štúdia MINT [1, 32]

MINT je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá sleduje účinnosť a bezpečnosť INE + SoC voči PLA + SoC. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s MG klinicky klasifikovanou ako trieda II – IV podľa MGFA a potvrdenou séropozitivitou na autoprotilátky proti AChR alebo MuSK. Pred vstupom do štúdie pacienti mali užívať stabilnú dávku štandardnej (konvenčnej) liečby.

Všetci účastníci, ktorí dokončia randomizované kontrolované obdobie, budú mať možnosť zapojiť sa do 3-ročného (156 týždňov) otvoreného sledovania a užívať INE.

V podskupine pacientov **pozitívnych na autoprotilátky proti AChR** trvala randomizovaná fáza 52 týždňov, počas ktorých pacienti dostávali 300 mg i. v. INE alebo i. v. PLA; obe liečby boli podávané v 1., 15. a 183. deň. Randomizovaná fáza v podskupine pacientov **pozitívnych na autoprotilátky proti MuSK** trvala 26 týždňov a INE v dávke 300 mg i.v. ako aj i. v. PLA sa podávali v 1. a 15. deň. V oboch podskupinách sa INE aj PLA pridávali k už prebiehajúcej štandardnej liečbe.

Primárnym ukazovateľom štúdie bola zmena v skóre MG-ADL v 26. týždni v celkovej populácii pacientov. Medzi sekundárne ukazovatele patrili:

- Zmena skóre MG-ADL škály hodnotenia denných aktivít dosiahnutom v 26. týždni oproti východiskovej hodnote v subpopulácii pacientov s anti-AChR pozitívnou gMG a s anti-MuSK pozitívnou gMG
- Bezpečnosť
- Kvalita života hodnotená pomocou dotazníkov: revidovaný 15-otázkový dotazník kvality života pri MG (z angl. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale, MG-QoL15r), Neuro-QoL-Fatigue, PGIC

NMA [31]

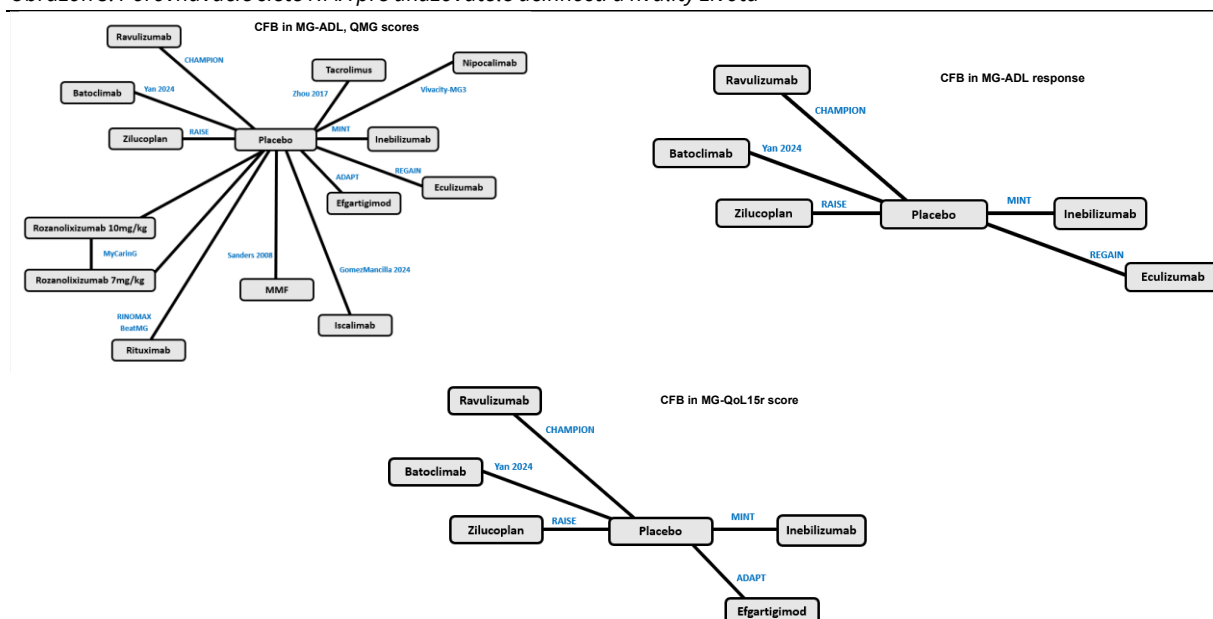
DR dokazuje účinnosť INE voči relevantným komparátorom prostredníctvom NMA vykonanej bayesovským prístupom s reportovaním výsledkov pomocou modelu fixných efektov. Porovnanie bolo vykonané pre populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat, ITT).

Relevantné ukazovatele účinnosti a kvality života, ktoré hodnotíme sú nasledovné:

- Rozdiel v zmene v skóre MG-ADL voči východiskovej hodnote
- Hodnotenie odpovede – zlepšenie skóre MG-ADL o ≥ 2 body
- Skóre MG-QoL15r

Do NMA vstupujú klinické štúdie relevantných komparátorov, ktoré uvádza . Porovnávacie siete NMA pre jednotlivé ukazovatele sú znázornené na obrázkoch nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Porovnávacie siete NMA pre ukazovatele účinnosti a kvality života



CFB – zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline); MG-ADL – každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MG-QoL15r – revidovaný 15-otázkový dotazník kvality života pri MG (z angl. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)

Zdroj: [1 (str. 50, 51), 31 (str. 42), 33 (Suppl. str. 33)]

Čas analýzy dát

Zo štúdie MINT sú dostupné výsledky s dátumom zberu dát 28. mája 2024, pri ktorom bola vyhodnotená randomizovaná fáza štúdie a priebežná analýza výsledkov po 78 týždňoch otvoreného sledovania pacientov na INE + SoC [1]. Dĺžka sledovania jednotlivých štúdií, ktoré vstupujú do NMA sú uvedené nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Čas analýzy dát do NMA zahrnutých klinických štúdií

Endpoint	Included trials (time point of assessment; assessed treatment)	Population	Analytical details
CFB in MG-ADL score	- MINT (week 26; Inebilizumab) - ADAPT (week 8; Efgartigimod) - CHAMPION (week 26; Ravulizumab) - MyCarinG (day 45- week 6; Rozanolixizumab) - RAISE (week 12; Zilucoplan) - REGAIN (week 26; Eculizumab)	ITT	Bayesian NMA; FE and RE models
MG-ADL response (≥2-point improvement)	- MINT (week 26; Inebilizumab) - ADAPT (week 5; Efgartigimod) - CHAMPION (week 26; Ravulizumab) - MyCarinG (week 6; Rozanolixizumab) - RAISE (week 12; Zilucoplan)	ITT	Bayesian NMA; FE and RE models
CFB in MG-QoL15r score	- MINT (week 26; Inebilizumab) - ADAPT (week 8; Efgartigimod) - CHAMPION (week 26; Ravulizumab) - MyCarinG (day 45- week 6; Rozanolixizumab) - RAISE (week 12; Zilucoplan) - Yan 2024 (week 9; Batoclimab)	ITT	Bayesian NMA; FE and RE models
Any grade TRAE*	- MINT (Inebilizumab) - ADAPT (Efgartigimod) - CHAMPION (Ravulizumab) - MyCarinG (Rozanolixizumab) - RAISE (Zilucoplan)	Safety population in all trials	Bayesian NMA; FE and RE models
Serious AEs	- MINT (Inebilizumab) - ADAPT (Efgartigimod) - CHAMPION (Ravulizumab) - MyCarinG (Rozanolixizumab) - RAISE (Zilucoplan) - REGAIN (Eculizumab)		

*ďalej ako AE

CFB – zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. *change from baseline*); FE – fixný efekt; MG-ADL – každodenné činnosti pri MG (z angl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MG-QoL15r – revidovaný 15-otázkový dotazník kvality života pri MG (z angl. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*); NMA – sieťová metaanalýza (z angl. *Network Meta Analysis*); RE – náhodný efekt (z angl. *random effect*); SAE – závažná nežiaduca udalosť (z angl. *serious adverse event*); TRAE – s liečbou súvisiace AE (z angl. *Treatment Related Adverse Event*)

Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 32, 33, 38)]

4.2. Výsledky účinnosti

INE aj komparátory sa pridávajú k SoC. V NMA je SoC pre zjednodušenie z označenia výsledkov vynechaná, neznačí to absenciu SoC v porovnaní.

4.2.1 Mortalita (D0001)

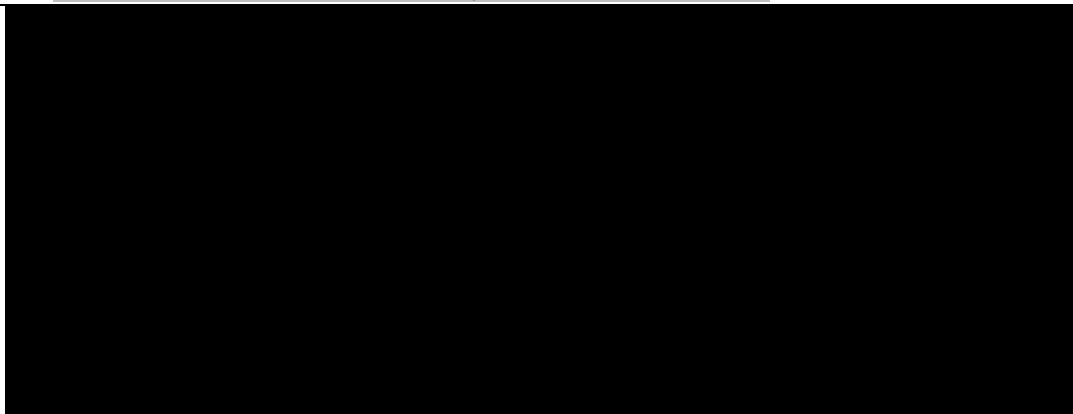
Mortalita nebola v štúdií MINT ani v štúdiách komparátorov vstupujúcich do nepriameho porovnania sledovaná.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

MG-ADL [31]

Zmena v skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote

Obrázok 4: Zmena v skóre MG-ADL oproti východiskovej hodnote INE vs. komparátory

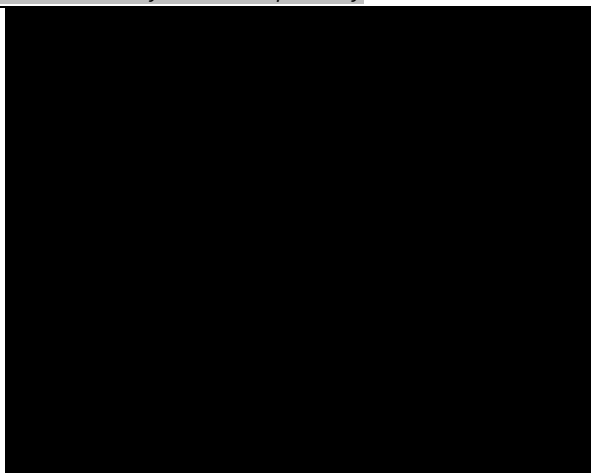


CFB – zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline); CrI – interval kredibility (z angl. Credible interval); MG-ADL – každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); RCP – randomizované kontrolované obdobie (z angl. randomized control period)

Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 46)]

Zlepšenie skóre MG-ADL ≥ 2 body

Obrázok 5: Zlepšenie v skóre MG-ADL ≥ 2 body INE vs. komparátory



CrI – interval kredibility (z angl. Credible interval); MG-ADL – každodenné činnosti pri MG (z angl. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)

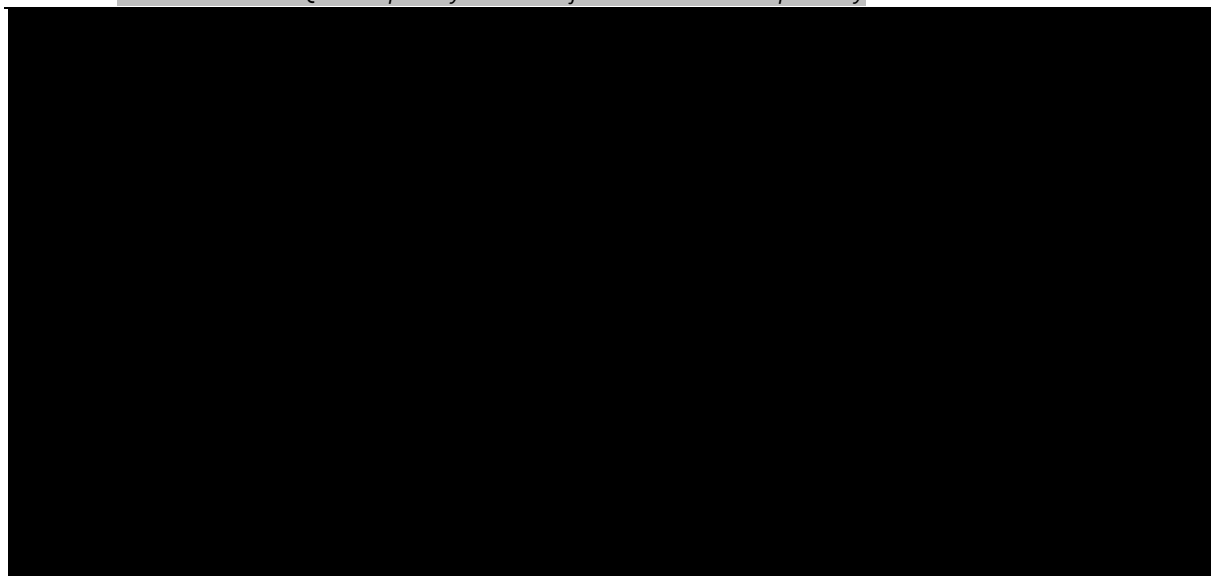
Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 107)]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Zmena v skóre MG-QoL15r oproti východiskovej hodnote [31]

Porovnanie kvality života u pacientov liečených INE voči pacientom liečeným ECU nie je dostupné. Porovnanie voči ostatným komparátorom uvádza Obrázok 6.

Obrázok 6: Zmena v skóre MG-QoL15r oproti východiskovej hodnote INE vs. komparátory



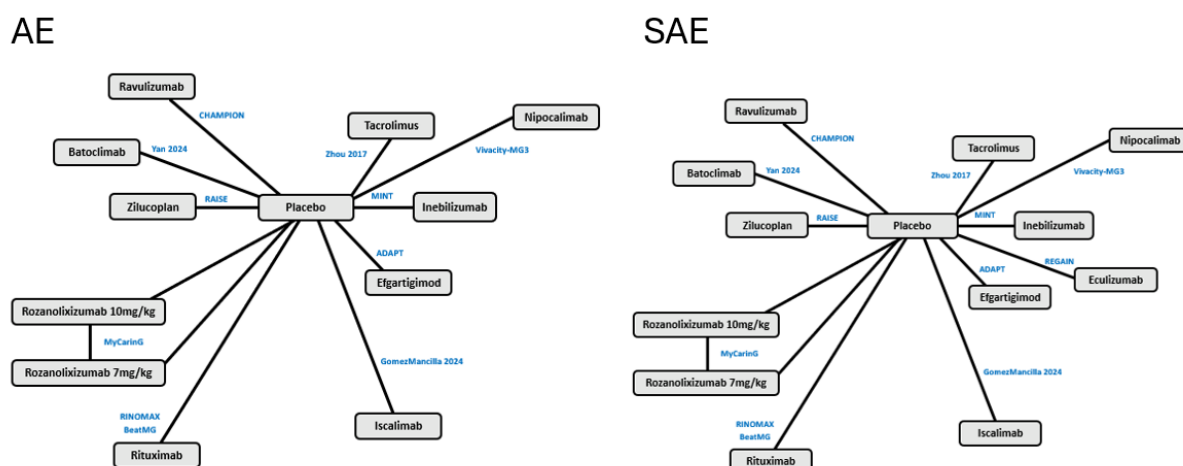
CFB – zmena oproti východiskovej hodnote (z angl. change from baseline); CrI – interval kredibility (z angl. Credible interval); revidovaný 15-otázkový dotazník kvality života pri MG (z angl. Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale)

Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 54)]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

V predloženej NMA [31] bola porovnávaná bezpečnosť INE voči relevantným komparátorom vo výskyte akýchkoľvek nežiaducich udalostí (z angl. adverse event, AE) a závažných AE (z angl. serious adverse event, SAE). Obrázok 7 znázorňuje porovnávacie siete NMA pre jednotlivé ukazovatele bezpečnosti.

Obrázok 7: Porovnávacie siete bayesovskej NMA pre ukazovatele bezpečnosti



AE – nežiaduca udalosť (z angl. adverse event); SAE – závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event)

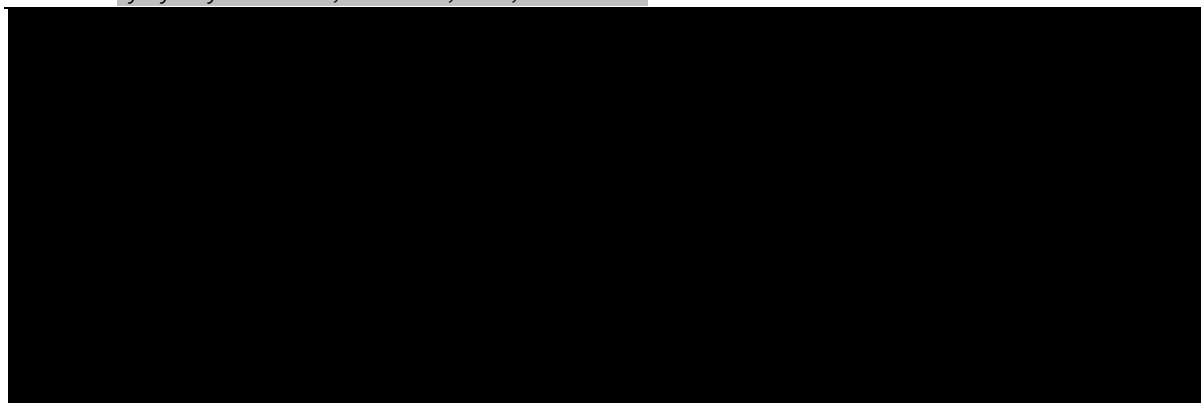
Zdroj: [1, 31 (str. 43)]

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Porovnanie výskytu AE INE voči ECU nie je dostupné; výskyt AE INE voči ZLP, ROZA, RAVU a EFGA a výskyt SAE INE voči všetkým relevantným komparátorom je uvedený na obrázkoch nižšie (Obrázok 8, Obrázok 9).

Obrázok 8: Výskyt akýchkoľvek AE; INE vs. ZLP, ROZA, RAVU a EFGA

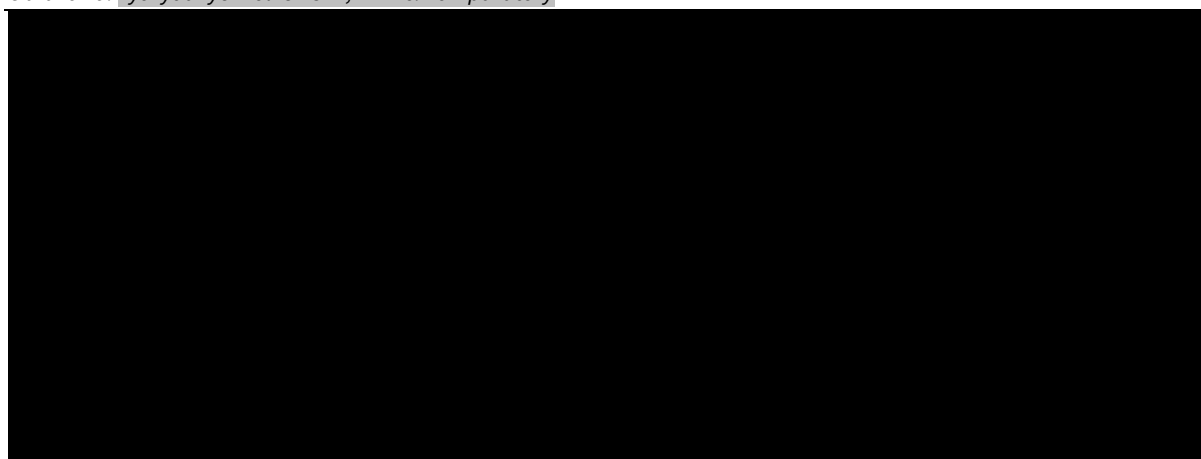


Relatívna bezpečnosť vyjadrená ako posteriórny rozdiel v pomere šancí (z angl. odds ratio, OR) výskytu akejkoľvek nežiaducej udalosti medzi INE a komparátorom

AE – nežiaduca udalosť (z angl. adverse event); CrI – interval credibility (z angl. Credible interval)

Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 60)]

Obrázok 9: Výskyt akýchkoľvek SAE; INE vs. komparátory



Relatívna bezpečnosť vyjadrená ako posteriórny rozdiel v pomere šancí (z angl. odds ratio, OR) výskytu akejkoľvek nežiaducej udalosti medzi INE a komparátorom

CrI – interval credibility (z angl. Credible interval); SAE – závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse event)

Zdroj: [upravené podľa 31 (str. 58)]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita NMA

Validitu predloženého dôkazu (NMA) považujeme za nízku. Pri hodnotení internej validity predloženej NMA vychádzame z predbežného reportu kanadskej liekovej agentúry (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, CDA-AMC) [33].

- V štúdií MINT (INE) [32] aj v štúdiách komparátorov zahrnutých do NMA – ADAPT (EFGA) [34], REGAIN (ECU) [35], CHAMPION (RAVU) [36] a MycarinG (ROZA) [37] bolo považované riziko skreslenia za nízke, no v štúdií RAISE (ZLP) [38] bola vyzdvihnutá nerovnováha v charakteristikách pacientov medzi ramenami [33 (str. 38)].
- V rámci všetkých štúdií zahrnutých do NMA porovnal DR viaceré charakteristiky pacientov, ktoré boli považované za potenciálne faktory ovplyvňujúce účinok liečby MG. Klinickí experti, s ktorými konzultovala CDA-AMC, súhlasili so zoznamom faktorov ovplyvňujúcich účinok pri MG. Z identifikovaných faktorov ovplyvňujúcich účinok klinickí experti uviedli, že najdôležitejšími sú stav protilátok, východiskové skóre MG-ADL, užívanie steroidov na začiatku štúdie, anamnéza myastenickej krízy a dĺžka trvania MG [33 (str. 42)].

- Všetky pre toto hodnotenie relevantné štúdie (INE aj relevantných komparátorov) zahŕňali pacientov s ochorením klasifikovaným ako triedy II – IV [33 (str. 38)].
- Väčšina štúdií reportovala priemerný vek a zastúpenie pohlaví. Rozsah priemerného podielu žien v štúdiách však bol široký – od 34 % (REGAIN) do 71 % (ADAPT) [1, 3, 39, 40]. Priemerný vek sa pohyboval v rozmedzí od približne 47 rokov (MINT, ADAPT) po 55,6 roka (CHAMPION) [1, 3, 39, 40].
- V rámci zahrnutých štúdií existovala heterogenita v pozitívite na protilátky voči AChR a MuSK. Niektoré štúdie zahŕňali pacientov s AChR+ aj s MuSK+: MINT (INE; 79,7 % pacientov bolo AChR-Ab+ a 20,3 % bolo MuSK-Ab+), MycarinG (ROZA; 89,5 % pacientov bolo AChR-Ab+ a 10,5 % bolo MuSK-Ab+) a ADAPT (EFGA; podiel pacientov s MuSK-Ab+ bol 4 % a s AChR-Ab+ 77 %) [1, 3], zatiaľ čo iné zaradili výlučne pacientov s AChR-Ab+ – CHAMPION (RAVU), RAISE (ZLP) a REGAIN (ECU). Štúdia ADAPT (EFGA) zahŕňala aj séronegatívnych pacientov (19 %) [3, 33 (str. 38)]. Túto skutočnosť nepovažujeme za zásadný problém vzhľadom na predpokladané nízke zastúpenie MuSK-Ab+ pacientov v populácii.
- NMA porovnáva účinnosť, bezpečnosť a kvalitu života v relevantných ukazovateľoch; existuje však heterogenita v časovom bode, v ktorom boli jednotlivé ukazovatele vyhodnocované (Tabuľka 5).
- Prepojená sieť bola vytvorená zlúčením ramien PLA zo zahrnutých štúdií do jedného uzla. DR však poukázal na to, že odpovede na PLA sa v jednotlivých štúdiách líšili, pričom lepšia odpoveď na PLA bola pozorovaná v štúdiách, ktoré zahŕňali postupné znižovanie dávok steroidov alebo do ktorých boli zaradené populácie s MG v ranom štádiu. Klinickí odborníci konzultujúci pre CDA-AMC s týmto prístupom súhlasili, no vyjadrili neistotu ohľadom jeho vplyvu na výsledky [33 (str. 42)].

Externá validita NMA

NIHO považuje externú validitu NMA vo všeobecnosti za dostatočnú. Externú validitu najviac znižuje absencia pacientov s pozitívitou protilátok voči MuSK v niektorých zahrnutých klinických štúdiách. Túto skutočnosť nepovažujeme za zásadný problém vzhľadom na predpokladané nízke zastúpenie MuSK-Ab+ pacientov v populácii. Prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu je však v prípade porovnania INE s ECU, RAVU a ZLP limitovaná.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu, ktorú je aj vzhľadom na dĺžku cyklu (1 rok) vhodné aplikovať. Zapracovanie nemá relevantný vplyv na výsledok, preto ponechávame pôvodné nastavenie DR. Ostatné aspekty týkajúce sa základných nastavení farmakoekonomického modelu (FEM) s aplikovaním analýzy minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimization Analysis, CMA) **akceptujeme**.

5.1.2 Populácia

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

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

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

Miera odpovede na liečbu

Akceptujeme mieru odpovede na liečbu modelovanú podľa výsledkov klinickej štúdie MINT pre INE aj pre všetky komparátory. Predpoklad o podobnej účinnosti je založený na základe NMA (bližšie diskutovanej v časti 4.1). Porovnanie liečob gMG v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO bolo rovnako založené na nepriamych porovnaníach. Napriek tomu, že aplikovanie rovnakej miery odpovede na liečbu vo všetkých ramenách je v súlade s NIHO nastavením v iných hodnoteniach týkajúcich sa komparátorov INE, nastavenie konkrétnych hodnôt miery odpovede na liečbu aplikovaných v predmetnom hodnotení **akceptujeme s neistotou**. Neistotu vzbudzuje fakt, že miera odpovede pre jednotlivé liečivá v predmetnom hodnotení (■ %) sa líši od miery odpovede pre tie isté liečivá v iných hodnoteniach. Ako príklad uvádzame hodnotenie ROZA (hodnotenie NIHO L143 [3]), v ktorom je vo FEM aplikovaná miera odpovede na liečbu (pre ROZA a aj pre komparátory ECU a EFGA) vo výške 71,9 %. Neistota vzhľadom na výsledok nákladovej efektívnosti v predmetnom hodnotení je limitovaná, keďže DR modeluje rovnakú účinnosť intervencie a komparátorov.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme nezahrnutie AE do FEM. Tento prístup považujeme za akceptovateľný vzhľadom na zvolený typ analýzy.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme nezahrnutie údajov o kvalite života do FEM. Tento prístup považujeme za akceptovateľný vzhľadom na zvolený typ analýzy.

5.1.6 Náklady

Zotrvanie na liečbe a ročná miera prerušenia liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. K miere ukončenia liečby v 6. mesiaci z dôvodu nedosiahnutia odpovede sa bližšie vyjadrujeme v časti 5.1.3.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme náklady na komparátory. Zistené dôverné úhrady uvedené v platných Dohodách o riadenom vstupe (z angl. Managed Entry Agreement, MEA; EFGA, RAVU, ROZA, ZLP) resp. Dodatku k MEA zmluve (ECU) boli doplnené do FEM. Dôverné úhrady a zmeny v inkrementálnych nákladoch INE vs. komparátor oproti základnému scenáru DR uvádza Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Neverejná úhrada za komparátory a dopad úpravy na inkrementálne náklady INE vs. komparátor

Liečivo	Balenie	Neverejná úhrada	Dopad na inkrementálne náklady*
EFGA	con inf 1x20 ml/400 mg (liek.inj.skl.)		
ECU	con inf 1x30 ml/300 mg (liek.inj.skl.)		
RAVU	con inf 1x3 ml/300 mg (liek.inj.skl.)		
ROZA	sol inj 1x2 ml/280 mg (liek.inj.skl.)		
ZLP	sol inj 7x0,416 ml/16,6 mg (striek.inj.napl.skl.)		
	sol inj 7x0,574 ml/23 mg (striek.inj.napl.skl.)		
	sol inj 7x0,810 ml/32,4 mg (striek.inj.napl.skl.)		

*jedná sa o rozdiel v inkrementálnych nákladoch INE voči konkrétnemu liečivu, ktorého neverejná úhrada je práve aplikovaná, dopad na porovnanie s inými liečivami je nulový

EFGA – Efgartigimod alfa; ECU – ekulizumab; INE – inebilizumab; MEA – zmluva o podmienkach úhrady lieku; RAVU – ravulizumab; ROZA – rozanolixizumab; ZLP – zilukoplan

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

Sme si vedomí skutočnosti, že pre lieky Soliris (ECU) a Vyvgart (EFGA) nebola v MEA zmluve resp. Dodatku k MEA zmluve dohodnutá nákladovo efektívna úhrada, ktorá bola odporúčaná NIHO v hodnoteniach č. 43A [7] a 47 [4]. Z toto dôvodu sú ovplyvnené dohodnuté úhrady následne hodnotených liekov v indikácii gMG (Ultomiris, Rystiggo a Zilbrysq). Odporúčame preto MZ SR prehodnotiť podmienky úhrady pre skupinu liekov v tejto terapeutickú indikáciu.

Akceptujeme nezahrnutie nákladov na SoC pri INE aj komparátoroch. Predpokladáme zanedbateľné náklady a minimálny dopad na výsledky CMA.

Náklady na následnú liečbu

DR v modeli následnú líniu nemodeluje a vzhľadom na uvažovanú podobnú účinnosť predpokladá obdobný vplyv na všetky ramená. Nastavenie DR **akceptujeme s významnou neistotou**, dôvody sú uvedené v bodoch nižšie:

- Slovenské odporúčania z roku 2026 špecificky nedefinujú avšak ani nevylučujú podávanie jednotlivých cieľných biologických liečob v sekvenciách. Liečba je rozdelená na liečby prvej a druhej voľby, čo nie nutne definuje líniovosť, resp. zoradenie liečob do sekvencie (Obrázok 2) [9].
- V predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v indikácii gMG bola následná liečba identifikovaná ako významný zdroj neistoty či už bola modelovaná, alebo nie [2, 3, 6].
- Keďže nie je možné spoľahlivo určiť, či a aké sekvencie cieľnej liečby budú v slovenskej praxi najčastejšie používané a hradené, nemodelovanie následnej liečby je spojené s neistotou. IO kategorizovaných biologických liečob neudávajú podmienku nepredliečenosti inými liečivami z tejto

skupiny [19]. V súlade s postojom NIHO v hodnotení lieku Imaavy a Rystiggo považujeme za vhodnejšie následnú líniu modelovať ako ju úplne vynechať [2, 3]. Náklady na následnú liečbu môžu tvoriť relevantnú časť celkových nákladov a v prípade, že v niektorej z liečebných sekvencií je zahrnutý lacnejší komparátor (napr. SoC), môže dôjsť k rozdielom v inkrementálnych nákladoch. Rovnako je to aj pri potenciálnych prínosoch v prípade, že by v následnej línii bola v jednom z ramien napríklad zahrnutá SoC.

- V klinickej praxi predpokladáme, že by mohli pacienti po zlyhaní na INE užívať v následnej liečbe ďalšie ciele liečby. V NIHO hodnotení ZHL128 sa uvádza, že by mohli pacienti v prípade ďalšej progresie ochorenia užívať intravenózne imunoglobulín (IVIg) alebo podstúpiť plazmaferézu (z angl. Plasma Exchange, PLEX). Odborník oslovený NIHO (v rámci hodnotenia lieku Rystiggo) uviedol, že ako možnú následnú liečbu po ROZA by zvažoval ECU a EFGA (resp. RAVU) [3, 6]. V rámci tohto hodnotenia uviedol, že pri neúčinnosti alebo intolerancii INE je možnou alternatívou biologická liečba EFGA, ROZA, ECU, RAVU a ZLP; NIPO, ktorý v súčasnosti nie je kategorizovaný, označil ako ďalšiu možnosť.

Výpočet počtu dávok a zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme ročný počet cyklov pre ROZA podľa DR. Hodnota bola upravená v súlade s hodnotením L143 lieku Rystiggo na [redacted] cyklu/rok [3]. Zmena [redacted] inkrementálne náklady INE vs. ROZA o [redacted] € a nemala vplyv na inkrementálne náklady INE voči ostatným komparátorom.

Neakceptujeme nezohľadnenie predpokladu o vyhadzovaní nespotrebovaných zvyškov komparátorov ROZA, ZLP, RAVU a EFGA podávaných intravenózne alebo subkutánne. DR vo FER však uvádza, že do FEM modelovanie odpadu zahrnul [1]. Priemerný počet liekoviek tvoriacich jednu dávku konkrétnej liečby získaný pomocou normálneho rozdelenia sme zaokrúhlili nahor, aby do modelovania vstupovali náklady na celé balenia a zohľadnilo sa, že nespotrebované zvyšky nie sú opätovne použité. Zapracovanie tejto zmeny u všetkých v tomto bode spomínaných komparátorov dokopy má za následok zníženie inkrementálnych nákladov INE voči EFGA o 350-tis. €, voči RAVU o 9-tis. €, voči ROZA o 731-tis. €, voči ZLP o 1,84 mil. € a voči ECU zmena nemala vplyv.

Akceptujeme nemodelovanie odpadu za liek Soliris, pretože dávka ECU podľa SPC je fixne daná bez ohľadu na hmotnosť/povrch tela pacienta, pričom definované jednorazové dávky podľa SPC sú celými násobkami obsahu liekovky [23].

Akceptujeme modelovanie hmotnosti pacientov podľa normálneho rozdelenia pri liekoch dávkaných podľa hmotnosti. Vo všeobecnosti by bolo pri výpočte počtu celých otvorených balení a nespotrebovaných zvyškov lieku, vhodnejšie použiť log-normálne rozdelenie hmotnosti. Log-normálne rozdelenie hmotnosti bolo použité alebo požadované aj v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v indikácii gMG pri liekoch dávkaných podľa hmotnosti [3, 6]. Nastavenie akceptujeme v súlade s hodnotením lieku Imaavy [2], keďže nepredpokladáme významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

Ostatné náklady

Ostatné náklady vstupujúce do modelu predstavovali náklady na intravenózne a subkutánne podanie liečob.

Náklady na podanie liečob podľa DR **akceptujeme**. V prípade ROZA ide síce o subkutánne podanie, ktoré si pacient môže podávať sám, no zároveň sa jedná o subkutánne podávanú infúziu (nie injekciu) a dávkovací režim pozostáva z 6 dávok podávaných raz týždenne. Následne sa liečba podáva podľa klinického hodnotenia, pričom sa frekvencia liečebných cyklov môže líšiť v závislosti od pacienta [25]. Z toho dôvodu predpokladáme, že pacient dostane dávku priamo počas kontroly. Neaplikovanie nákladov na subkutánne podanie ROZA by navyše malo zanedbateľný vplyv na výsledok.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Inkrementálne náklady, ktoré dosiahol INE pri navrhovanej úhrade vo výške 50 729,70 €/balenie voči komparátorom EFGA, ECU, RAVU, ROZA a ZLP v NIHO nastavení uvádza Tabuľka 7.

Tabuľka 7: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Náklady [€]	INE	EFGA	ECU	RAVU	ROZA	ZLP
Na liek	468 111					
Na podanie	66	538	766	196		0
Celkové náklady	468 178					
Inkrementálne náklady* INE vs. komparátor	-					

*záporné číslo znamená úsporu nákladov pri použití lieku Uplizna

EFGA – efgartigimod alfa; ECU – ekulizumab; INE – inebilizumab; RAVU – ravulizumab; ROZA – rozanolixizumab; ZLP – zilukoplan

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 8: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

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

- **Nezahrnutie následnej liečby v modeli generuje významnú neistotu** vzhľadom na predpoklad, že v slovenskej klinickej praxi bude dochádzať k sekvenčnému podávaniu aktívnej liečby s cieľom stabilizácie pacienta s ochorením refraktérnym na konvenčnú liečbu a značná časť prínosov aj nákladov môže vyplynúť práve z následnej liečby. IO v liečbe gMG zaradených liekov sekvenčnú liečbu nevylučuje, rovnako tak ani odporúčania pre liečbu.
- **Neistota vyplývajúca z použitia rôznej miery odpovede na liečbu** u konkrétnych liekov v porovnaní s hodnoteniami NIHO týkajúcich sa tých istých liekov.

Hodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Uplizna bolo vykonané voči úhradám komparátorov, ktoré nepovažujeme za nákladovo efektívne. Lieky Soliris a Vyvgart boli predmetom minulých hodnotení NIHO, v prípade ktorých nebola zo strany MZ dohodnutá nákladovo efektívna úhrada za balenie lieku v súlade do závermi príslušných NIHO hodnotení (liek Vyvgart v hodnotení č. 47 [4] a liek Soliris v hodnotení č. 43A [7]). Z toho dôvodu sú ovplyvnené dohodnuté úhrady následne hodnotených liekov v indikácii gMG (Ultomiris, Rystiggo a Zilbrysq). **Ak by bola nákladová efektívnosť lieku Uplizna modelovaná voči NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej jednotkovej úhrade liekov Soliris a Vyvgart,**

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Všeobecné nastavenia

Akceptujeme predpoklad o rozšírení IO lieku Uplizna v 01.10.2027, odhad však považujeme za nepravdepodobný. V nasledujúcej kapitole preto reportujeme výsledky pre plávajúce roky. Ostatné aspekty **akceptujeme**.

Výpočet cieľovej populácie

Akceptujeme odvodenie počtu pacientov podľa DR, keďže je v súlade s predchádzajúcimi NIHO hodnoteniami gMG. V dvoch aspektoch sa DR od predchádzajúcich hodnotení gMG odklonil, dôvody akceptácie uvádzame v bodoch nižšie:

- **Podiel refraktérnych pacientov s gMG** bol v predchádzajúcich hodnoteniach liekov Rystiggo [3] a Imaavy [2] odhadnutý na 11,25 %. DR lieku Uplizna určil ■■■ % zastúpenie. Odhad DR **akceptujeme**, pretože sa nachádza v rozsahu, ktorý uviedol klinický odborník vo svojom vstupe k hodnoteniu lieku Imaavy [2] a je podložený publikáciou, ktorá uvádza zastúpenie 10 – 20 % [1, 41].
- **Podiel pacientov pozitívnych na protilátky proti MuSK** bol v hodnotení Rystiggo 4,33 % [3] a v hodnotení Imaavy 10,46 % [2]. DR lieku Uplizna určil ■■■ % zastúpenie, čo opäť odôvodnil viacerými publikáciami [1, 42, 43]. Zohľadňujúc diskrepanciu medzi hodnoteniami Rystiggo a Imaavy je hodnota ■■■ % **akceptovateľná** ■■■■.

Odhadovaná penetrácia lieku Uplizna a zastúpenie komparátorov

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

Zotrvanie na liečbe

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

Náklady

Neakceptujeme náklady na komparátory. V súlade s nastavením vo FEM sme do modelu doplnili ich dôverné úhrady (viac v časti 5.1.6, Jednotkové náklady na lieky).

Neakceptujeme nezohľadnenie odpadu pri liekoch podávaných intravenózne alebo subkutánne a ročný počet cyklov pre ROZA. Model sme adekvátne upravili v súlade s FEM (viac v časti 5.1.6, Výpočet počtu dávok a zahrnutie odpadu (z angl. wastage)).

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Odhad dátumu vstupu do ZKL zo strany DR (01.10.2027) považujeme za nepravdepodobný. Preto reportujeme dopad na rozpočet vo forme plávajúcich rokov, ktoré sú menej závislé od neistého termínu vstupu. Výsledky môžu byť ovplyvnené zmenami v počte pacientov v súčasnosti a v budúcnosti vhodných na liečbu medzi analýzou a skutočným vstupom do ZKL, avšak vzhľadom na očakávaný malý dopad týchto zmien ich nepovažujeme za významnú limitáciu.

Tabuľka 9: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na plávajúce roky

	1. rok*	2. rok*	3. rok*	4. rok	5. rok
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady** na liek Uplizna pri požadovanej úhrade (50 730 €)[†]	2 396 597 €	4 717 322 €	7 387 311 €	9 757 266 €	11 803 208 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (EFGA (20 %) + ECU (20 %) + RAVU (20 %) + ROZA (20 %) + ZLP (20 %))	■	■	■	■	■
Čistý dopad[#] pri požadovanej úhrade (50 730 €)[†]	■	■	■	■	■

*dopad za 1., 2. a 3. rozhodné obdobie; **náklady na Upliznu = hrubý dopad; [#]záporné číslo znamená úsporu nákladov pri použití lieku Uplizna; [†]požadovaná úhrada za liek Uplizna je zároveň nákladovo efektívnou úhradou

EFGA – efgartigimod alfa; ECU – ekulizumab; RAVU – ravulizumab; ROZA – rozanolixizumab; ZLP – zilukoplan

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Klinický odborník pre NIHO uviedol, že za klinický prínos považuje pokles skóre MG-ADL o 2 a viac bodov a skóre QMG o 3 a viac bodov. Nepredpokladáme výrazne prínosy ani straty na zdraví. Prínos INE v porovnaní s relevantnými komparátormi považujeme za podobný. Klinický odborník pre NIHO rovnako uviedol, že hodnotené liečivo je účinnosťou porovnateľné ako ostatné biologiká.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

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

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)

Rozšírením IO lieku Uplizna o indikáciu gMG sa oproti komparátorom zníži frekvencia dávkovania a proces poskytovania zdravotnej starostlivosti sa zjednoduší. Klinický odborník pre NIHO uviedol, že sa liečba INE má podávať len v centrách uvedených v IO a to v ambulancii alebo v stacionári.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Klinický odborník, ktorý poskytol vstup do hodnotenia uviedol, že INE a komparátory má predpisovať neurológ. Podľa SPC majú liečbu liekom Uplizna začať lekári so skúsenosťami s liečbou gMG s prístupom k príslušnej zdravotníckej pomoci na liečbu potenciálnych závažných reakcií, ako sú závažné reakcie súvisiace s infúziou [10]. Podľa návrhu IO majú liečbu indikovať a viesť lekári z odboru neurológie [1].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Očakávania pacientov ohľadom zlepšenia zdravotného stavu sú podľa patientskej organizácie Belasý motýľ najväčšie u tých, ktorí neodpovedajú na súčasne dostupné liečby.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Oslovený odborník uviedol, že pacienti s AChR-Ab+ gMG majú v súčasnosti najlepší prístup k liečbe (ECU, RAVU, ZLP, ROZA, EFGA). U pacientov s MuSK-Ab+ gMG je podľa odborníka situácia horšia kvôli dostupnosti iba jednej aktívneho liečiva – ROZA. Pacienti s dvojito negatívnou gMG nemajú prístup k už spomínaným liečivám.

Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že existujú skupiny pacientov, ktorí v súčasnosti nemajú dobrý prístup k terapiám, ide najmä o pacientov bez profitu na konvenčnej terapii, závislých od kortikosteroidov, pacientov s AE alebo inými ochoreniami, ktoré nemôžu užívať konvenčnú terapiu. Ďalej udáva, že existujú aj nediagnostikovaní pacienti, alebo pacienti s nesprávnou diagnózou.

Časť pacientov môže mať problém dochádzať na podanie hradenej liečby (ECU, EFGA, RAVU) aj hodnotenej intervencie INE, ktoré sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení [10, 23, 24, 26]. ROZA a ZLP sa podávajú formou subkutánnej injekcie, ktorú si po zaškolení môže pacient aplikovať sám [25, 27]. Zložky SoC, ktorá tvorí súčasť hodnotenej intervencie aj komparačných režimov, sa podávajú perorálne alebo intravenózne (viac v časti 3.3).

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

Podľa patientskej organizácie Belasý motýľ pacienti dúfajú vo zvýšenie svojej výkonnosti – fyzickej, psychickej aj pracovnej. Očakávajú, že liečba im umožní aspoň čiastočne návrat do pracovného prostredia a socializovať sa. Vo všeobecnosti od liečby očakávajú vyššiu mieru samostatnosti a mobility za zachovania alebo zlepšenia kvality života.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Zapojená patientska organizácia uvádza, že pacienti očakávajú obojstrannú korektnú a otvorenú komunikáciu, vďaka ktorej porozumejú všetkým aspektom liečby bez nereálnych očakávaní.

Pacientom liečených Upliznou treba poskytnúť kartu pacienta [44] obsahujúcu informácie, že liečba INE môže zvýšiť riziko infekcií vrátane závažných infekcií, vírusovej reaktívácie, oportúnnych infekcií a progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) a ako vyhľadať včasnú lekársku starostlivosť v prípade prejavov a príznakov infekcie a PML [10].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas podávania INE a 6 mesiacov po poslednom podaní INE. Existuje obmedzené množstvo údajov o použití INE u gravidných žien. INE je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 a je známe, že imunoglobulíny prechádzajú cez placentálnu bariéru. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity, avšak preukázali depléciu B-buniek vo fetálnych pečeniach potomkov. Nie je známe, či sa INE vylučuje do materského mlieka [10].

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Uplizna a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39832 – typ ZM – Uplizna (inebilizumab); dostupné 09/2026 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39832>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Imaavy; Oravcová V., Bratka Gáliková K., Piovarči I.: Liečivo nipokalimab (Imaavy) na prídavnú liečbu generalizovanej myasténie gravis pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK). Štandardné hodnotenie lieku číslo L228; 2026; Bratislava: NIHO.
- [3] Rystiggo; Gáliková K., Piovarči I., Kozák D., Tomek F.: Liečivo rozanolixizumab (Rystiggo) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L143; 2025; Bratislava: NIHO.
- [4] Vyvgart; Colotkova, K., Kralovicova K., Palencar M., Kozak D.: Liečivo efgartigimod alfa (Vyvgart) na liečbu myasténie gravis. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 47; 2024; Bratislava: NIHO.
- [5] Ultomiris; Colotková K., Kráľovič N.: Liečivo ravulizumab (Ultomiris) liečbu dospelých pacientov s generalizovanou myasténiou gravis. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL124A; 2025; Bratislava: NIHO.
- [6] Zilbrysq; Gáliková K., Juračka M., Piovarči I.: Liečivo zilukoplan (Zilbrysq) na prídavnú liečbu k štandardnej liečbe refraktérnych pacientov s generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL128; 2025; Bratislava: NIHO.
- [7] Soliris; Blahová J., Palenčár M., Šeliga, L., Kráľovičová K.: Liečivo ekulizumab (Soliris) na liečbu pacientov s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis v štádiu MGFA II-IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 43A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [8] MZ SR; Schválené postupy na výkon prevencie, štandardné diagnostické postupy a štandardné terapeutické postupy; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [9] Odporúčania sekcie pre NMO, 2026; Martinka I, Turčanová Koprušáková M, Cibulčík F, Kurča E, Gurčík L, Hajaš G, Zacharová E, Špalek P. Diagnostika a manažment pacienta s myasténiou gravis - odporúčania pre prax. Neurológia 2026; 21 (1): 21-33; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.nmo.sk/Odporucania.htm>
- [10] EMA SPC; Súhrn charakteristických vlastností lieku Uplizna; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_sk.pdf
- [11] ŠÚKL; pyrostigmin; Súhrn charakteristických vlastností lieku Mestinon; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/mestinon-60-mg-9039d>
- [12] ŠÚKL; neostigmin; Súhrn charakteristických vlastností lieku Syntostigmin tablety; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/syntostigmin-00318>
- [13] ŠÚKL; neostigmin; Súhrn charakteristických vlastností lieku SYNTOSTIGMIN inj; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/syntostigmin-inj-00612>
- [14] ŠÚKL; prednizón; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednison 20 Léčiva; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/prednison-20-leciva-02963>
- [15] ŠÚKL; azatioprin; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imuran; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/imuran-25-mg-31396>
- [16] ŠÚKL; cyklosporín; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ciclosporinu Viatris; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/ciclosporin-viatris-50-mg-50495>
- [17] ŠÚKL; cyklofosamid; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.sukl.sk/endoxan-200-mg-prasok-na-injekcny-roztok-0384b>
- [18] EMA; Uplizna: Authorisation details; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna#authorisation-details>
- [19] ZKL; MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 01.09.2026 – 31.09.2026; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202609>
- [20] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam platný od 01.09.2026; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [21] Dôvera; Zoznam liekov nad rámec kategorizácie: Prechádzajúci súhlas; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [22] Union; úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 01.09.2025; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>

- [23] EMA liek Soliris; Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/soliris-epar-product-information_sk.pdf
- [24] EMA liek Vyvgart; Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_sk.pdf
- [25] EMA liek Rystiggo; Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_sk.pdf
- [26] EMA liek Ultomiris; Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_sk.pdf
- [27] EMA liek Zilbrysq; Súhrn charakteristických vlastností lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_sk.pdf
- [28] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; dostupné 09/2026 z odkazu: https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx
- [29] Imaavy; konanie ID 38677; portál kategorizácie MZ SR; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38677>
- [30] Imaavy; konanie ID 38678; portál kategorizácie MZ SR; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38678>
- [31] NMA; Indirect treatment comparison for inebilizumab versus other therapies in adult patients with generalized myasthenia gravis; March 13 2026
- [32] klinická štúdia MINT; NCT04524273; dostupné 09/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524273>
- [33] CDA-AMC report; Reimbursement Review Inebilizumab (Uplizna) Draft Report Sponsor: Amgen Canada Inc. Therapeutic area: generalized myasthenia gravis dostupné 09/2026 z odkazu: <https://www.cda-amc.ca/inebilizumab-1>
- [34] klinická štúdia ADAPT (EFGA); NCT03669588; dostupné 10/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588>
- [35] klinická štúdia REGAIN (ECU); NCT01997229; dostupné 10/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229>
- [36] klinická štúdia CHAMPION (RAVU); NCT03920293; dostupné 10/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920293>
- [37] klinická štúdia MycarinG (ROZA); NCT03971422; dostupné 10/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971422>
- [38] klinická štúdia RAISE (ZLP); NCT04115293; dostupné 10/2026 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115293>
- [39] Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022;1(5):EVIDoa2100066. doi:10.1056/EVIDoa2100066
- [40] Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):395-406. doi:10.1016/S1474-4422(23)00080-7
- [41] Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419832242. Published 2019 Mar 1. doi:10.1177/1756286419832242.
- [42] Ricciardi R, Latini E, Guida M, et al. Acetylcholinesterase inhibitors are ineffective in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: Results of a study on 202 patients. *J Neurol Sci.* 2024;461:123047. doi:10.1016/j.jns.2024.123047
- [43] Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2235. Published 2021 May 21. doi:10.3390/jcm10112235
- [44] ŠÚKL; edukačné materiály; dostupné 09/2026 z odkazu: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Uplizna_karta_pacientan.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Liečivo inebilizumab na liečbu pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) v štádiu MGFA II–IV, so skóre MG-ADL ≥ 6 a s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú liečbu.

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 aj 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 text napísaný na počítači. Ak chcete uviesť odborný článok chránený autorským právom, prosím, citujte ho, ale neprikladajte ho k 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. Ivan Martinka, PhD.
Názov organizácie	Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov identifikovaný NIHO	
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?	1. Relevantnými klinickými ukazovateľmi sú skóre klinimetrických škál hodnotiacich vplyv ochorenia na aktivity denného života (MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) a klinický obraz (QMG – Quantitative Myasthenia Gravis). Hodnotenie pomocou škály MG-ADL je jednoduchšie realizovateľné v podmienkach bežnej ambulancie.

3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	Hodnotenie pomocou škály QMG je časovo náročnejšie a vyžaduje špeciálne vybavenie, napríklad dynamometer a spirometer, ktoré v bežných ambulanciách nie je dostupné. 2. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu považujem pokles skóre MG-ADL o 2 a viac bodov alebo skóre QMG o 3 a viac bodov. 3. Podobne ako doteraz kategorizované biologické lieky (efgartigimod, rozanolixizumab, ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) má hodnotené liečivo klinický prínos pre pacientov, ktorí dostatočne nereagujú na konvenčnú liečbu a/alebo u ktorých nežiaduce účinky či súbežná liečba neumožňujú podávanie konvenčnej liečby v požadovaných dávkach. Hodnotené liečivo Uplizna je porovnateľne účinné ako ostatné biologické lieky. Všetky tieto liečivá umožňujú znížiť dávky kortikosteroidov, a tým znižujú riziko nežiaducich účinkov kortikoterapie, ktoré môžu zásadne zhoršiť kvalitu života. Inebilizumab má odlišný mechanizmus účinku ako doteraz schválené biologické lieky. Tlmí imunitnú reakciu už na úrovni B-buniek, teda v skoršej fáze než antagonizy neonatálneho Fc receptora a inhibitory C5 zložky komplementu. Ako monoklonálna protilátka proti antigénu CD19 potláča produkciu protilátok pôsobením na B-bunkovú líniu. Oproti anti-CD20 liečbe (rituximab) zasahuje širšie vývojové spektrum B-buniek vrátane niektorých plazmablastov a plazmatických buniek exprimujúcich CD19. Vďaka odlišnému mechanizmu účinku predstavuje novú terapeutickú možnosť pre pacientov, ktorí by nereagovali na iné biologické lieky.
A0023 1. Koľko pacientov vhodných na liečbu novým liečivom očakávate na Slovensku? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Predpokladám, že každý rok môže pribudnúť približne 10 až 20 pacientov vhodných na liečbu. Do tejto skupiny patria pacienti, u ktorých zlyháva konvenčná liečba kortikosteroidmi a/alebo nesteroidnými imunosupresívmi, ako aj pacienti, ktorí nedostatočne reagujú na iný biologický liek alebo ho netolerujú. Môže ísť o novodiagnostikovaných pacientov, ktorí nemajú prospech z nasadenej liečby, alebo o pacientov, ktorých stav sa v posledných mesiacoch po predchádzajúcej stabilizácii zhoršil a ktorí už adekvátne nereagujú na predchádzajúce liečebné postupy. 2. Liečivo je účinné pri vysoko aktívnej generalizovanej myasténii gravis, a to pri anti-AChR aj anti-MuSK séropozitívnej forme.
A0001 Pri ktorých indikáciách sa hodnotené liečivo používa nad rámec SPC (tzv. off-label)?	Toto liečivo by bolo vhodné aj pre pacientov s vysoko aktívnou séronegatívnou generalizovanou myasténiou gravis, pre ktorú zatiaľ nemáme schválený žiadny biologický liek. V tejto indikácii doteraz používame rituximab v režime off-label po schválení Ministerstvom zdravotníctva SR a príslušnou zdravotnou poisťovňou. Využívala sa aj chronická udržiavacia liečba intravenóznym imunoglobulínom.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?	1. Pacient s klinickými príznakmi sa k neurológovi dostáva obvykle na odporúčanie všeobecného lekára, prípadne oftalmológa alebo ORL lekára. Neurológ ochorenie sám diagnostikuje a lieči alebo pacienta odosiela do špecializovanej neuromuskulárnej ambulancie. Diagnóza sa stanovuje na základe klinického obrazu, anamnézy a pozitivity protilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK – muscle-specific kinase) a/alebo výsledkov elektrofyziologických vyšetrení (dekrement amplitúdy a plochy CMAP, single-fibre

4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	elektromyografia) a/alebo pozitívneho výsledku farmakologického reparačného testu so syntostigmínom. 2. V súčasnej klinickej praxi je zlatým štandardom liečby generalizovanej myasténie gravis podávanie inhibítorov acetylcholinesterázy, prednostne v perorálnej forme, a kombinovaná perorálna imunosupresívna liečba (prednizón v maximálnej dávke 1 mg/kg a napríklad azatioprin v dávke 2–4 mg/kg). Pri refraktérnych alebo vysoko aktívnych formách generalizovanej MG sa používala liečba intravenóznym imunoglobulínom v mesačných intervaloch v dávke najviac 1 g/kg, nejde však o štandardnú liečbu. V súčasnosti pri dobrej dostupnosti biologickej liečby uprednostňujeme efgartigimod, rozanolixizumab, ravulizumab a zilucoplan. 3. Vypracovali sme národné odporúčania pre diagnostiku a liečbu myasténie gravis. Článok schválil výbor Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti. Odporúčania sú dostupné na webovej stránke sekcie a boli publikované v časopise Neurologia. Nemajú však charakter štandardného postupu a vychádzajú zo zahraničných odporúčaní, najmä nemeckých. 4. Hodnotený liečivo by sa malo používať ako prídavná liečba („add-on“) ku konvenčnej liečbe (inhibítory acetylcholinesterázy + kortikosteroid ± nesteroidné imunosupresívum). Ostatné biologické lieky v súčasnosti kategorizované na území SR predstavujú alternatívne možnosti na rovnakej úrovni liečby. Pri neúčinnosti alebo intolerancii inebilizumabu možno skúsiť niektorý z antagonistov FcRn (efgartigimod, rozanolixizumab) alebo inhibítorov C5 zložky komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan). Nipocalimab zatiaľ nie je kategorizovaný, po kategorizácii by však tiež prichádzal do úvahy. Špecifické postavenie má rituximab, ktorý sa používa v režime off-label, ale všeobecne sa uznáva ako liek voľby pri vysoko aktívnej anti-MuSK séropozitívnej generalizovanej MG. Na základe výsledkov štúdie RINOMAX sa v niektorých európskych krajinách, najmä v Škandinávii, považuje za liek prvej voľby aj pri vysoko aktívnej anti-AChR séropozitívnej MG.
B0004 Kto podáva hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akých podmienkach (napr. v akých priestoroch) sa starostlivosť poskytuje?	Komparátory (konvenčnú perorálnu imunosupresívnu liečbu) môže predpisovať ktorýkoľvek neurológ. Intravenózne imunoglobulíny sa po dohode s neuromuskulárnymi centrami môže podávať aj na bežnom neurologickom oddelení, v príslušnom stacionári alebo v neurologickej ambulancii. Hodnotený liečivo by sa malo podávať len v určených centrách uvedených v kategorizačnom rozhodnutí, a to v ambulancii alebo stacionári.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Kategorizáciou viacerých liekov určených na liečbu vysoko aktívnej MG (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan, rozanolixizumab, efgartigimod) sa výrazne zlepšila situácia pacientov s vysoko aktívnou generalizovanou anti-AChR séropozitívnou MG. Pri anti-MuSK séropozitívnej MG je situácia o niečo horšia. Inhibítory C5 zložky komplementu (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) nie sú pri tejto forme MG účinné. Efgartigimod nebol v tejto indikácii schválený pre nedostatočný počet pacientov s touto formou MG v registračnej štúdii. V tejto indikácii je kategorizovaný rozanolixizumab. Indikáciu má aj nipocalimab, zatiaľ však nie je kategorizovaný. Účinný je aj rituximab, jeho podanie však vyžaduje schválenie Ministerstvom zdravotníctva SR

	a príslušnou zdravotnou poisťovňou. Počet pacientov s anti-MuSK séropozitívnou myasténiou je však podstatne nižší. Najhoršia situácia je u pacientov s dvojito séronegatívnu generalizovanou MG, pretože nemajú prístup k vyššie uvedených liečiv okrem rituximabu, ktorého podanie musí schváliť Ministerstvo zdravotníctva SR a príslušná zdravotná poisťovňa. Ďalšou možnosťou je chronická udržiavacia liečba intravenóznym imunoglobulínom, ktorá však v porovnaní s vyššie uvedenými liekmi nie je dostatočne účinná.
F0007 Prináša zavedenie hodnoteného liečiva alebo, naopak, jeho stiahnutie zo systému výzvy pre profesijné hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie alebo ich tradičné úlohy (napr. používanie liečiva môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jeho predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, opíšte, prosím, tieto výzvy.	Stiahnutie každého liečiva prospešného pre pacientov predstavuje morálny problém. Zavedenie hodnoteného liečiva v tomto prípade morálny problém nepredstavuje.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť predpisovať hodnotené liečivo a pri splnení akých kritérií?	Liečivo by mal predpisovať neurológ erudovaný v liečbe neuromuskulárnych ochorení zo špecializovaného centra uvedeného v kategorizačnom rozhodnutí (UN Bratislava, UN Martin, UN L. Pasteura Košice, FN sv. Michala Bratislava, FN Trnava, FN Nitra, FN Banská Bystrica, FN Prešov, NsP Levoča). Indikáciou je vysoko aktívna anti-AChR alebo anti-MuSK séropozitívna MG, pri ktorej má pacient napriek adekvátnej liečbe pretrvávajúce myastenické príznaky (skóre MG-ADL ≥ 6 bodov) alebo počas roka opakovane potrebuje záchrannú („rescue“) liečbu.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Všetky problémy som pomenoval vyššie.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Generalizovaná myasténia gravis je závažné ochorenie s výrazným vplyvom na kvalitu života pacienta. - Väčšina pacientov veľmi dobre reaguje na konvenčnú liečbu a jej nežiaduce účinky sú tolerovateľné. - Približne 10–15 % pacientov má vysoko aktívnu MG a vyžaduje eskaláciu liečby: liečbu zameranú na B-bunky, inhibítory komplementu alebo antagonisty neonatálneho Fc receptora. - Inebilizumab je monoklonálna protilátka proti antigénu CD19 na povrchu B-lymfocytov. Je indikovaný na liečbu vysoko aktívnej MG, ktorá dostatočne nereaguje na konvenčnú liečbu. Má odlišný mechanizmus účinku ako ostatné biologické lieky a pôsobí už na úrovni B-lymfocytov. Potlačením ich aktivity znižuje produkciu patologických autoprotilátok. - Je indikovaný na liečbu anti-AChR aj anti-MuSK séropozitívnej MG. Predstavoval by ďalšiu dôležitú terapeutickú možnosť pre pacientov s vysoko aktívnou generalizovanou MG.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Liečivo inebilizumab na liečbu pacientov s generalizovanou myasténiou gravis (gMG) v štádiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovému receptoru (AbAChR+) alebo proti svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK-Ab+), ktorí sú refraktérni na konvenčnú terapiu.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	Andrea Madunová
Názov organizácie	Belasý motýľ o. z. (predtým Organizácia muskulárnych dystrofikov v SR)
Pracovná pozícia	Predsedníčka, sociálna poradkyňa
Krátky opis organizácie	Sme celoslovenská patientska organizácia, združujeme deti aj dospelých s rôznymi nervovosvalovými ochoreniami. Poskytujeme poradenské služby v sociálnej oblasti, spájame patientsku a odbornú komunitu.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Informácie sme získali osobným kontaktom s pacientami, ktorí majú ochorenie MG.
Konflikt záujmov identifikovaný NIHO	

Život s ochorením

A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Pacienti uvádzajú, že zmena po prepuknutí ochorenia je veľmi výrazná. Prejavy ochorenia sú natoľko závažné, že výrazne zasahujú do kvality života pacientov. Uvádzajú dvojité, rozmazané videnie, závraty, ťažkosti s očnými viečkami a svalmi na tvári, kvôli ochabnutým svalom na tvári nezrozumiteľná reč, neistý a zachrípnutý hlas, ťažkosti s prehĺtaním pri jedle, pití, pri slinách, problémy s dýchaním. Uvádzajú aj výraznú slabosť končatín, slabosť, problém prejsť aj na krátku vzdialenosť, problém pri sebaobslužných úkonoch, pocit neustálej únavy, bolesti celého tela a z únavy časté bolenie hlavy. Uvedené prejavy spúšťajú u pacientov úzkosť a frustráciu, čo u niektorých vyvoláva depresiu. Pacienti uvádzajú najčastejšie týchto odborníkov, ktorých navštívili pri prvých prejavoch ochorenia: neurológ, internista.
--	---

H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	Najviac pomoci pacientom poskytujú blízke osoby, príbuzní (manžel, deti, súrodenci). Ochorenie núti pacientov minimalizovať svoje potreby, začnú robiť len nevyhnutné činnosti, musia často oddychovať, aj po minimálnej námahe, rozdeliť si deň tak, aby medzi jednotlivými činnosťami mali priestor na oddych. Niektoré činnosti prestanú zvládať úplne, napr. nakupovanie, domáce práce, preprava – nevládzu ísť mimo domu bez pomoci, prejdú len minimálnu vzdialenosť, potrebujú dopomoc. Pacienti uvádzajú, že veľmi trpia tým, že sú odkázaní na pomoc svojich blízkych. Akoby stratili svoju nezávislosť, mení to aj vzťah partnerský, niekedy sú posúvaní do pozície prijímateľa pomoci bez možnosti riadiť svoj život podľa svojej predstavy.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Pacienti uvádzajú, že cesta k diagnóze trvá niekoľko rokov, od 2-5 rokov. Mnohé vyšetrenia, ktoré absolvujú sú negatívne, niektorým bola určená nesprávna diagnóza, na ktorú sa aj liečili (napr. Tetanický syndróm, neuroborelióza).

A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Neurológ – mesačne, štvrťročne, príp. podľa potreby - kontrola stavu pohyblivosti, krvné stesty, úprava kvantity liečiv, intravenózne podanie imunoglobulínov, liečba migrény a pod. Všeobecný lekár – odbery, štvrťročne Gastroenterolog/hepatológ- sonografia, polročne Endokrinológia – po tymektómii (polročne) Pneumológ – po komplikáciách po tymektómii Psychiater – liečba depresie Očný lekár – raz ročne Alergológ, imunológ – polročne, spirometria Rehabilitácie – sústavná ambulatná starostlivosť 2. - Uvádzajú Imuran, mestinon, prednison, lagosa, helcid, kaldyum, caltrate, lieky proti bolesti a ochranu žalúdka, každé 4 týždne - intravenózne imunoglobulíny, antidepresíva cipralex, elontril 3. - Veľký nárast váhy (cca 30kg) – čím sa zhoršuje mobilita - Zhoršené pečenevé testy a s tým spojená liečba - Po prednisone - permanentný pocit hladu, zhoršenie psychického stavu - Emocionálne zmeny, zhoršená koža a žily, - Pri zmene dávkovania výrazný emocionálny diskomfort - Vypadávanie pamäti, pomalosť, kognitívne problémy - Ak majú pacienti aj iné zdravotné ťažkosti, sú problémy zladiť liečbu MG aj kvôli negatívnym účinkom iných liekov na MG - Nežiaduce účinky pri infúznej liečbe – bolesti hlavy, zimnica, reflux - Kvôli oslabenej imunite náchylnosť na iné ochorenia – chrípka, prechladnutie, zápaly močového mechúra, kandidózy, bolesť hrdla, náchylnosť na infekčné ochorenia a pod.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	1. Pacienti, ktorí neprofitujú z konvenčnej liečby (kortikoidy, nesteroidné imunosupresíva) - napriek adekvátnej liečbe v adekvátnej dávke majú pretrvávajúce klinické ťažkosti, ktoré ovplyvňujú kvalitu života 2. Pacienti, u ktorých dochádza k opakovaným zhoršeniam (exacerbáciám) alebo krízam 3. Pacienti, ktorí sú závislí od kortikoidov - ak sa zníži dávka kortikoidov pod určitú hranicu, zhoršuje sa im zdravotný stav 4. Pacienti, u ktorých dochádza k rozvoju vážnych nežiaducich prejavov konvenčnej liečby (osteoporóza so zlomeninami, diabetes, embólia do pľúcnice, obezita, psychóza, perforácia čreva...), z toho dôvodu musí byť liečba zredukovaná alebo vysadená a ich zdravotný stav sa zhorší 5. Pacienti, ktorí z dôvodu ochorení, ktoré majú alebo inej liečby, ktorú užívajú, nemôžu užívať konvenčnú liečbu v plnej dávke a ich stav sa zhorší
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo	Sú tu očakávania hlavne od skupiny pacientov, ktorí nie sú dobre pokrytí súčasnými liečebnými možnosťami z rôznych dôvodov (iné dg, iné lieky), že by hodnotené liečivo mohlo byť riešením na ich komplikovanú situáciu a zlepšiť zdravotný stav.

zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	
C0005, F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	Je veľmi dôležité, aby komunikácia s pacientmi bola korektná a otvorená, aby nemali obavy pýtať sa. Mali by dostať vhodné informácie o liečbe tak, aby nemali nereálne očakávania, aby dobre porozumeli ako liečivo funguje. Je dôležité, aby pacienti nemali obavu nahlasovať nežiadúce účinky, alebo sa na ne opýtať svojho lekára bez obavy, že prídu o liečbu. Pomocníkom môže byť jednoduchý a zrozumiteľný manuál, ktorý bude dobrým sprievodcom pre pacienta v prípade otázok.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Predpokladáme, že sú na Slovensku pacienti, ktorí nie sú zdiagnostikovaní vôbec, prípadne nemajú správnu diagnózu. Je dôležité, aby lekári boli na odborných fórach informovaní o prejavoch MG, aby ju mohli včas odhaliť.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Pacienti dúfajú vo zvýšenie svojej výkonnosti – fyzickej aj psychickej. Očakávajú, že liečba im umožní aspoň čiastočne návrat do pracovného prostredia. Veľmi túžia byť pracovne aktívni, aspoň v obmedzenom rozsahu. Pomôže to zlepšiť finančnú nezávislosť pacientov a zlepšiť ich sociálny status.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Pacienti očakávajú, že príchod liečiva zastabilizuje ich zdravotný stav, umožní im zachovať si oveľa dlhšie samostatnosť, mobilitu, aby mohli svoje denné aktivity vykonávať samostatne alebo len s minimálnou pomocou. Dúfajú, že budú menej závislí na fyzickej pomoci od svojich blízkych. Očakávajú významné zvýšenie resp. minimálne zachovanie kvality života.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Pre príbuzných by liečba priniesla benefity v podobe menšej angažovanosti pomoci svojim blízkym, ktorá je často nad rámec ich časových možností. Rodinný život by sa ustálil. Ak sa podarí návrat pacientov do pracovného prostredia aspoň čiastočne, zlepší sa ekonomická situácia dotknutých rodín. Štát by ušetril na dávkach, ktoré poskytuje opatrovateľom, alebo pacientom na pomôcky, a rôzne kompenzačné príspevky.
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. • Pacienti potrebujú liečbu, ktorá reaguje na ich dg • Pacienti potrebujú liečbu s minimalizovanými nežiadúcimi účinkami • Stabilizácia zdravotného stavu je pacientami vnímaná ako benefit • Je tu skupina pacientov s MG, ktorí nevedia benefitovať zo súčasných liečebných možností, preto je potrebné mať k dispozícii aj ďalšie a zvoliť čo najvhodnejšiu pre ich konkrétnu situáciu	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva inebilizumab nekomunikovali.