

Liečivo tofersen (Qalsody) na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

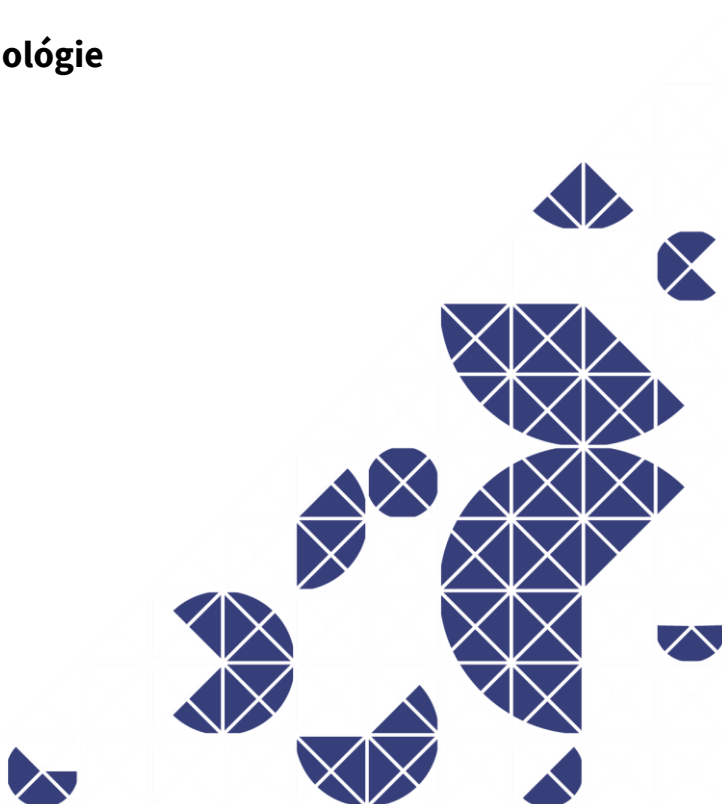
Číslo žiadosti:
36318

ATC skupina:
N07XX22

ŠÚKL kód:
6513E

Publikované dňa:
28.07.2025

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie: L162

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	22
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	22
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	22
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	24
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	25
4.3. Výsledky účinnosti	28
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	32
4.5. Výsledky bezpečnosti	33
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	38
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	45
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	49
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	49
6.2. Základný scenár predložený DR	49
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	51
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	53
7.1. Etická analýza	53
7.2. Organizačné aspekty	54
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	55
7.4. Právne aspekty	56
8. Zdroje	59
9. Appendix	62
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	62
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s neznámym konfliktom záujmov	68
9.3. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	68
9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	69
9.5. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.6. Komunikácia s držiteľom registrácie	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Štádiá ochorenia podľa MiToS a King's	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	25
Tabuľka 4: Východiskové rozdelenie pacientov v predložnom FEM	41
Tabuľka 5: Prechodové pravdepodobnosti SOC v predložnom FEM pre škálu King's	41
Tabuľka 6: Prechodové pravdepodobnosti SOC v predložnom FEM pre škálu MiToS	41
Tabuľka 7: Relatívne riziká a účinnosť liečby.....	41
Tabuľka 8: Použité hodnoty utilít.....	42
Tabuľka 9: Použité hodnoty disutilít.....	43
Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predložnom DR.....	46
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	47
Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	48
Tabuľka 13: Odvodenie počtu pacientov podľa DR	49
Tabuľka 14: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov podľa DR	50
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	50
Tabuľka 16: Odvodenie počtu pacientov podľa NIHO.....	51
Tabuľka 17: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov podľa NIHO	51
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	52

Obrázky

Obrázok 1: Symptómy ALS.....	17
Obrázok 2: Diagnostika ALS	18
Obrázok 3: Klinické štádiá ALS	19
Obrázok 4: Mechanizmus poškodenia spôsobeného hromadením chybného proteínu SOD1	20
Obrázok 5: Mechanizmus účinku TOF.....	21
Obrázok 6: Dizajn štúdií VALOR a VALOR-OLE	26
Obrázok 7: Charakteristiky pacientov vstupujúcich do štúdie VALOR.....	28
Obrázok 8: KM krivky celkového prežívania zo štúdií VALOR/VALOR-OLE.....	29
Obrázok 9: Zmena skóre ALSFRS-R v skupine rýchlo progredujúcich pacientov v štúdiách VALOR/VALOR-OLE	30
Obrázok 10: Hladina NFL v plazme v štúdiách VALOR/VALOR-OLE v ITT populácii	31
Obrázok 11: Výsledky kvality života v štúdií VALOR	32
Obrázok 12: Výsledky kvality života v štúdiách VALOR/VALOR-OLE	32
Obrázok 13: Výsledky bezpečnosti TOF	33
Obrázok 14: Štruktúra modelu pre škálu King's	39
Obrázok 15: Štruktúra modelu pre škálu MiToS.....	40

Použité skratky

AE	Adverse Events - nežiaduce udalosti
ALS	amyotrofická laterálna skleróza
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5-Item Form - dotazník určený na hodnotenie kvality života pacientov s ALS
ALSFRS	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Funkčná hodnotiaca škála pre amyotrofickú laterálnu sklerózu
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised - Revidovaná funkčná hodnotiaca škála pre amyotrofickú laterálnu sklerózu
ASO	antisense oligonucleotide - protismerný oligonukleotid
CNS	centrálna nervová sústava

CSF	Cerebrospinal fluid - mozgovomiechový mok
DCO	data cut-off
DR	držiteľ registrácie
EAN	European Academy of Neurology - Európska neurologická akadémia
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
EMG	Elektromyografické vyšetrenia
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FSS	Fatigue severity scale - dotazník na hodnotenie únavy
HR	Hazard ratio - Pomer rizík
HRQoL	Health Related Quality of Life – kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
JNHB	Joint Nordic HTA Bodies - Spoločné severské orgány pre hodnotenie zdravotníckych technológií
KM	Kaplan-Meier
MEP	motorické evokované potenciály
MeSH	Medical Subject Headings = nadpisy medicínskych pojmov
MRI	Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEU	Neurológ
NfL	neurofilamenty ľahkých reťazcov
OS	overall survival - celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PEG	perkutánná endoskopická gastostómia
PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky, z angl. population, intervention, comparator, outcomes
PLA	Placebo
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	quality-adjusted life year - rok života v štandardizovanej kvalite
RIL	Riluzol
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
SAE	Serious Adverse Events - závažné nežiaduce udalosti
SOC	Standard of care – štandardná starostlivosť
SOD1	superoxiddismutáza 1
SPC	summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
TOF	Tofersen
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

spomalenie progresie ochorenia. Za prínos liečby by považovali spomalenie progresie natoľko, že pacient môže samostatne a bezbolestne žiť.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **Tofersen + štandardná liečba** = TOF + SOC (z angl. standard of care)
- Komparátorom je režim:
 - **Štandardná liečba** = SOC

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Prínos TOF+SOC v porovnaní so SOC považujeme v populácii pacientov s ALS súvisiacou s mutáciou v géne SOD1 za preukázaný. V štúdií VALOR bol komparátor SOC reprezentovaný placebom (PLA)+SOC.**
- **Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli čas do smrti považujeme za preukázaný.** V štúdiách VALOR/VALOR-OLE pri dvojročnom sledovaní nebol dosiahnutý medián času do smrti. Dáta pre čas do smrti zo štúdií VALOR aj VALOR-OLE sú nezrelé, čo považujeme za zdroj neistoty. Účinnosť liečby TOF+SOC vo VALOR/VALOR-OLE bola odhadnutá po úprave o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu metódou RPSFTM a po upravení o východiskové hladiny NfL. Bez úpravy o prechod medzi skupinami bol HR pre rameno s TOF 0,66 (95 % CI: 0,252 – 1,705; p = 0,40) a po úprave metódou RPSFTM bol HR pre rameno s TOF 0,12 (95 % CI: 0,0033 – 0,433; p = 0,0012).
- **Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R² považujeme za nepreukázaný.** Zmena skóre ALSFRS-R v štúdií VALOR bola ako primárny ukazovateľ vyhodnotená iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov. Od východiskovej hodnoty do 28. týždňa došlo k poklesu o 6,98 bodu v skupine liečenej TOF a o 8,14 bodu v ramene s PLA, pričom rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,2 bodu (95 % CI: -3,2 až 5,5; p = 0,97). Rozdiel nebol štatisticky významný. V populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT; vyhodnotená *post-hoc*), došlo k poklesu o 4,1 bodu v skupine liečenej TOF a o 6,2 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; p = 0,50). Rozdiely neboli štatisticky významné.
- **Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v laboratórnom ukazovateli zmena hladiny NfL v plazme považujeme za preukázaný.** V štúdií VALOR sa v ramene s TOF zaznamenal pokles hladiny NfL v plazme. Pomery geometrických priemerov upravených voči východiskovej hodnote v štúdií VALOR boli v ITT populácii nasledovné: rameno s TOF = 0,45; rameno s PLA = 1,12. Rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný s HR 0,40 (95 % CI: 0,33 – 0,49; p < 0,0001).
- **Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v kvalite života považujeme za preukázaný.** V randomizovanej fáze mali pacienti v ramene s TOF+SOC vyššiu kvalitu života ako v ramene s PLA+SOC bez ohľadu na stav progresie. Výsledky na základe dotazníkov ALSAQ-5³ a EQ-5D-5L⁴ boli štatisticky významné, výsledky na základe FSS⁵ boli štatisticky nevýznamné.
- **Bezpečnosť liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC považujeme na základe komparatívnych výsledkov štúdie VALOR za podobnú.** V štúdií VALOR malo akékoľvek nežiaduce udalosti (z angl. Adverse events, AE) 69 (95,8 %) pacientov v ramene TOF a 34 (94,4 %) pacientov v ramene PLA. Akákoľvek závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event, SAE) sa vyskytla u 13 (18,1 %) pacientov v ramene TOF a u 5 (13,9 %) pacientov v ramene PLA. V štúdií VALOR zomrel 1 pacient (srdcové zlyhanie) v ramene TOF a žiadny pacient v ramene SOC.
- **Predložené výsledky sú spojené s viacerými neistotami.** Najvýraznejším je krátke trvanie randomizovanej fázy štúdie VALOR. K neistote prispievajú nezrelé dáta pre ukazovateľ čas do smrti a tiež nízky počet pacientov v štúdií. Neistota vyplýva z potreby úpravy dát o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu (tzv. treatment switch) metódou RPSFTM v otvorenej fáze štúdie, ako aj z neistoty predpokladov RPSFTM (metóda predpokladá, že účinok liečby je rovnaký u všetkých pacientov, pôsobí

² z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised

³ z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5-Item Form

⁴ z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level

⁵ z angl. Fatigue Severity Scale

okamžite a rovnakou mierou predlžuje prežívanie). Rovnako vyplýva neistota z absencie dôkazu vplyvu liečiva riluzol na TOF. Externú validitu štúdie VALOR/VALOR-OLE znižujú exklúzne kritériá, podľa ktorých neboli zaradení do štúdie pacienti s komorbiditami, pričom sa predpokladá, že takíto pacienti TOF v klinickej praxi dostávajú budú. Ďalšiu limitáciu štúdie predstavuje analýza niektorých ukazovateľov iba v skupine rýchlo progresujúcich pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Qalsody pri požadovanej výške úhrady 22 392,61 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol TOF+SOC ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 226,5-tisíc €/QALY.
- **DR si na liek Qalsody žiada uplatniť výnimku zo splnenia podmienky nákladovej efektívnosti. Túto podmienku nepovažujeme za splnenú.** Maximálna úhrada za balenie lieku Qalsody v základnom scenári DR môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo by zodpovedalo zľave ■■■ % voči maximálnej výške úhrady 22 392,61 €. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje TOF+SOC ICUR voči SOC vo výške 2,6 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. TOF+SOC dosahuje klinický prínos voči SOC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- **Aby bol liek Qalsody nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 22 392,61 €.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je nízka kvalita klinických dát a porušenie proporcionality rizík pri KM krivkách času do smrti. Pri vyhodnotení neistoty nepredpokladáme, že by bola pri podaní TOF potrebná hospitalizácia.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

Úpravy v časti 5:

- Vypnutie prínosu v progresii ochorenia (-1,02 mil. €/QALY).
- Použitie utilít zo štúdie VALOR s korekciou hodnoty utilít v predposlednom stave (-824-tisíc €/QALY).
- Použitie škály MiToS namiesto King's (-212-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie stopping rule (-85-tisíc €/QALY).
- Oprava výpočtu disutilít z dôvodu AE v modeli (-85-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie nákladov na RIL v ramene TOF + SOC (-8,9-tisíc €/QALY).
- Vypnutie korekcie na polovicu cyklu (+1,2-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie kalibrácie (+822-tisíc €/QALY).

Alternatívny scenár analýzy nákladovej efektívnosti

- TOF je určený na intratekálne použitie pomocou lumbálnej punkcie. Po podaní liečiva sa odporúča štandardná zdravotná starostlivosť po lumbálnej punkcii. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (IO) sa liečba môže indikovať a aplikovať v 3 centrách na Slovensku. Na doplňujúcu otázku, ktorú sme položili zástupcom centier uvedených v IO, nám 2 centrá odpovedali, že pre podanie TOF bude potrebná hospitalizácia, resp. že TOF sa bude podávať v rámci ústavnej starostlivosti. V 1 centre by sa TOF podával cestou stacionára a hospitalizácia by bola indikovaná v prípade prvej dávky u pacienta s komorbiditami.
- Vzhľadom na neistotu ohľadom počtu prípadov, kedy bude liek TOF podávaný v rámci hospitalizácie, sme hodnotenie TOF vykonali bez zohľadnenia hospitalizačných nákladov.

• [REDACTED]

- Ak by bol TOF určený výlučne na podávanie v ústavnej zdravotnej starostlivosti, nespĺňal by zákonné kritériá pre zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL).
 - Podľa odseku 4 písm. d) §16 zákona 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov do ZKL nemožno zaradiť liek, ktorý nie je určený na poskytovanie v rámci ambulantnej starostlivosti, lekárenskej starostlivosti alebo ktorý nie je liekom na inovatívnu liečbu určeným na poskytovanie v rámci ústavnej starostlivosti.
 - TOF nespĺňa definíciu pre liek na inovatívnu liečbu podľa článku 2 kapitoly 1 nariadenia európskeho parlamentu a rady č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu.
- **Považujeme za dôležité, aby bol spôsob podania a súvisiace náklady jasne špecifikované a zohľadnené v rozhodovacom procese.**

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za TOF v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie.

Sociálno-pacientske aspekty

- Klinické údaje preukázali prínos v prežívaní u pacientov s ALS, avšak bez dôkazu o spomalení progresie. Je dôležité poukázať na rozpor medzi očakávaniami nielen pacientov, ale aj odborníkov a reálnym dopadom liečby – predĺženie života môže zároveň znamenať predĺženie obdobia závislosti a potreby intenzívnej starostlivosti. Prínos liečby bol preukázaný v mortalite a v poklese hladiny neurofilamentov ľahkých reťazcov (NfL) v plazme, avšak nebol jednoznačne preukázaný vplyv na progresiu ochorenia. To môže vyvolať otázku, nakoľko je eticky opodstatnené nasadzovať a hradiť vysoko nákladnú liečbu, ktorá môže predĺžiť život, ale zároveň nezlepšuje kvalitu života (a potenciálne predlžuje obdobie ťažkého postihnutia), najmä v najpokročilejších štádiách ochorenia.

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.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	21.02.2025
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	21.02.2025
Zverejnenie projektového protokolu	12.05.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	10.05.2025 - 05.06.2025 (09.05.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 05.06.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	28.07.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tofersen v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1 v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa tofersen zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tofersen?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Choroba motorického neurónu • dg. MKCH-10⁶: G12.2. Populácia podľa EMA: • Dospelí pacienti s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS) súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (<i>SOD1</i>). Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS) súvisiacej s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (<i>SOD1</i>). • Hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na II. neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ). MeSH⁷: Amyotrophic Lateral Sclerosis
Intervencia (z angl. Intervention)	Tofersen (TOF) + štandardná liečba (z angl. standard of care, SOC) • TOF je tzv. protismerný oligonukleotid, ktorý pôsobí proti následkom mutácií v géne kódujúcom superoxiddismutázu 1 (<i>SOD1</i>). TOF má znižovať hladinu bielkoviny <i>SOD1</i> a tým má predchádzať zničeniu motorických neurónov. Odporúčaná dávka na jedno podanie je 100 mg TOF. Podáva sa intratekálnou injekciou. Liečba TOF má začať 3 nasycovacími dávkami podávanými v 14-dňových intervaloch. Následne sa má podávať udržiavacia dávka raz za 28 dní. • SOC sa môže podávať spolu s TOF. Pozostáva z liečiva riluzol (RIL) a symptomatickej terapie. RIL zabraňuje spracovaniu glutamátu (neurotransmitter v centrálnej nervovej sústave) a tým pomáha zmierniť poškodenie nervových vlákien. Užíva sa perorálne v dávke 50 mg každých

⁶ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby nervového systému \(G00-G99\)](#).

⁷ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Headings = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	12 hodín. V rámci symptomatickej terapie sa používajú zdravotnícke pomôcky na podporu mobility pacienta, ako aj výživové sondy, katétre a pomôcky na podporu dýchania, prípadne liečivá zamerané na zmiernenie konkrétnych symptómov. MeSH: tofersen, standard of care, riluzole
Komparátor (z angl. Control)	SOC MeSH: standard of care
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita zmena skóre ALSFRS-R (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised) zmena hladiny neurofilamentov ľahkých reťazcov (NfL) v plazme Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁸ 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 (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: 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

⁸ [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, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované Európskou neurologickou akadémiou (z angl. European Academy of Neurology, EAN) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenie zahraničnej HTA inštitúcie (JNHB⁹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenie zahraničnej HTA inštitúcie (JNHB).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁹ [JNHB](#) = Joint Nordic HTA-Bodies

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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 to už v minulosti urobila 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 (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 14.4.2025 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od JNHB.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 14.4.2025 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autorkou (JJ) a kontrolované vedúcimi (ZK, IP, FT, LŠ).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 12.5.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (12.5.2025) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej neurologickej spoločnosti, ako aj prednostov neurologických kliník uvedených v indikačnom obmedzení (II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, Neurologická klinika Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach, Neurologická klinika Univerzitnej nemocnice v Martine) a hlavného odborníka MZ pre neurológiu. Na základe poskytnutých kontaktov sme oslovili dvoch odborníkov, ktorí nám poskytli vstup. Odborníčka A s nami komunikovala aj v súvislosti s doplňujúcimi otázkami. Zástupcovia neurologických kliník uvedených v indikačnom obmedzení nám zodpovedali doplňujúce otázky.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 7.4.2025. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 1 organizáciu (Belasý motýľ o. z.), ktorá poskytla vstup do hodnotenia.

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 a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. 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 poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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, a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/QALY. V takomto prípade by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3, 4, 5, 6]

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS, diagnóza G12.2- podľa MKCH-10 [7]) je zriedkavé závažné progresívne neurodegeneratívne ochorenie, ktoré postihuje motorické neuróny (motoneuróny) v mieche, mozgovom kmeni a v mozgovej kôre (horné aj dolné motoneuróny). Je charakterizované postupnou stratou horných a dolných motoneurónov a ich axónov, čo vedie k značnému zhoršeniu kvality života pacienta a rýchlej progresii (ťažkosti s prehĺtaním a hovorením, respiračná nedostatočnosť, atrofia svalov a celková imobilita pacienta). Medzi najčastejšie príčiny smrti patrí respiračné zlyhanie, recidivujúce infekcie dýchacích a močových ciest, srdcové zlyhanie alebo náhla smrť.

Existuje familiárna a sporadická forma ALS. Vo väčšine prípadov sa jedná o sporadickú formu. Familiárna (dedičná) forma s viacnásobným výskytom v rámci jednej rodiny tvorí 5 – 10 % všetkých prípadov [1, 4]. Familiárne prípady majú skorší vek nástupu prvých príznakov (priemerne 46 rokov) [4].

Prevalencia všetkých foriem ALS sa odhaduje na 4 – 8 prípadov na 100 000 obyvateľov [1, 4]. Mutácia v géne *SOD1* je prítomná u 14 – 21 % prípadov familiárnej formy [1, 5, 6] a u 1 – 2 % prípadov sporadickej formy [1, 6].

Rizikové faktory ochorenia [1, 5]

Presné príčiny vzniku ALS nie sú jednoznačne objasnené. Medzi rizikové faktory patrí genetická výbava, ako aj vplyv vonkajšieho prostredia. Predpokladá sa, že pre rozvoj ALS sú rizikové mutácie v génoch *SOD1*, *C9orf72*, *TDP-43* a *FUS*. Riziko ochorenia zvyšuje fajčenie, zrýchlený metabolizmus, časté úrazy mozgu, úrazy elektrickým prúdom a vyšší vek. Ochorenie vzniká vo veku 45 – 60 rokov, častejšie u mužov.

Závažnosť a symptómy [1, 2, 5]

ALS je nevyliciteľné, progredujúce ochorenie, ktoré vedie k smrti pacienta. Príznaky ALS sú rôzne. Ochorenie často začína postihnutím špecifickej skupiny svalov. Môže sa vyskytnúť tzv. končatinový, bulbárny alebo respiračný začiatok. Najčastejšie sa ochorenie prejavuje na končatinách, napríklad pri ťažkostiach s jemnou motorikou. Niekedy môže byť prvým príznakom oslabenie krčných a šíjových svalov vedúce k prepádavaniu hlavy (tzv. head drop). Pri bulbárnom začiatku sa môžu objaviť rečové ťažkosti súvisiace s atrofiou jazyka, prípadne problémy s prehĺtaním. Najčastejšími príznakmi sú svalové kŕče, fascikulácie svalov a tuhosť. Niekedy sa udávajú nešpecifické senzitívne príznaky ako je napríklad pocit necitlivosti alebo tupá bolesť. Medzi ďalšie príznaky patrí depresia, únava, zápcha, ťažkosti so spánkom, prípadne úzkosť, sucho v ústach a labilita. Symptómy ALS sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Rýchlosť progresie je rôzna. Väčšina pacientov zomiera na respiračné zlyhanie v priebehu 1 až 5 rokov. Medián prežívania sú 3 roky a priemerné prežívanie 2 – 4 roky.

Obrázok 1: Symptómy ALS



LMN = dolný motoneurón; UMN = horný motoneurón

Zdroj: [1]

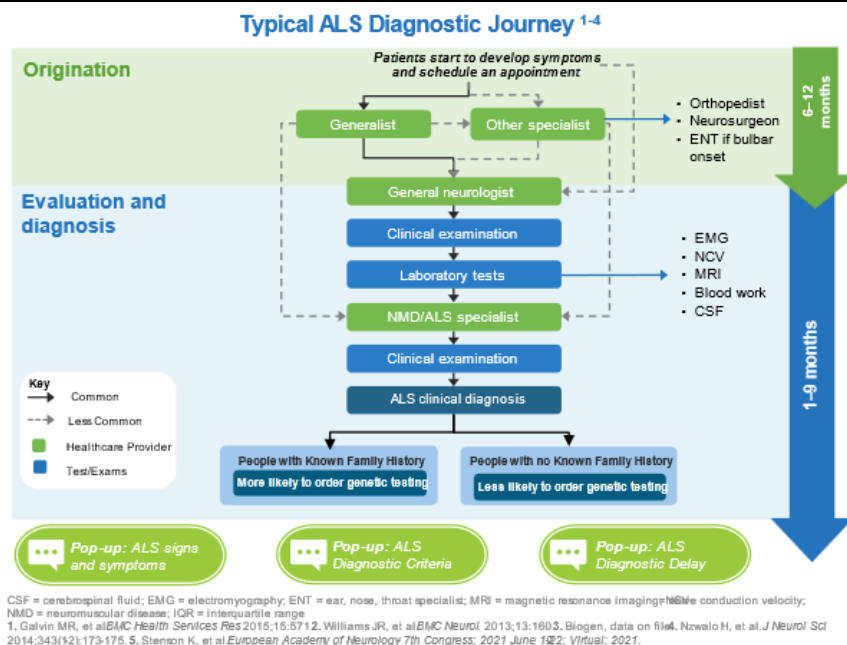
Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že pacienti s ALS pociťujú najskôr ťažkosti s mobilitou (chôdzou, nemožnosťou uchopiť predmety) alebo s rozprávaním a s prehĺtaním. Strácajú samostatnosť pri bežných úkonoch, ako sú obliekanie, hygiena, a potrebujú neustálu pomoc a sprevádzanie. Tiež potrebujú pomôcky pri chôdzi. Veľkým problémom sú bariéry v domácnosti, schody, malé priestory v kúpeľni a WC. Nástup príznakov a strata mobility sú obvykle veľmi rýchle.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti neexistuje diagnostický test priamo vedúci k diagnóze [8]. Diagnóza sa stanovuje na základe komplexného klinického vyšetrenia a klinického vyšetrenia zameraného na postihnutie centrálného a periférneho motoneurónu v bulbárnej, cervikálnej, torakálnej a lumbosakrálnej oblasti. U pacientov sa realizujú kompletné vyšetrenia krvi, likvoru, zobrazovacie/elektrodiagnostické vyšetrenia mozgu a miechy na vylúčenie ochorení, ktorých príznaky napodobňujú ALS [1, 8, 3]. Obrázok 2 znázorňuje priebeh diagnostiky ochorenia.

Obrázok 2: Diagnostika ALS



Zdroj: [1]

Klasifikácia ochorenia

Funkčný stav pacienta sa hodnotí buď na základe systému MiToS (z angl. Milano-Torino Staging, [9]), alebo King's systému [10]. Keďže systémy MiToS a King's hodnotia odlišné aspekty progresie ochorenia, navzájom sa dopĺňajú. Všeobecne je systém King's presnejší pri hodnotení skorých štádií ochorenia, zatiaľ čo MiToS lepšie rozlišuje pokročilejšie fázy. Systém MiToS hodnotí funkčné domény (prehĺtanie, chôdza/starostlivosť o seba, komunikácia a dýchanie). King's systém sa zameriava na zapojenie rôznych oblastí tela (bulbárna oblasť, horná končatina, dolná končatina). Štádiá ochorenia podľa systémov MiToS a King's popisuje Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Štádiá ochorenia podľa MiToS a King's

Štádium (systém)	MiToS	King's
0 (MiToS)/1 (King's)	žiadna strata nezávislosti pacienta	zapojenie 1 oblasti
1 (MiToS)/2 (King's)	stratená nezávislosť v 1 oblasti	zapojenie 2 oblastí
2 (MiToS)/3 (King's)	stratená nezávislosť v 2 oblastiach	zapojenie 3 oblastí
3 (MiToS)/4a (King's)	stratená nezávislosť v 3 oblastiach	potreba umelej výživy
4 (MiToS)/4b (King's)	stratená nezávislosť v 4 oblastiach	potreba podpory dýchania
5	úmrtie	úmrtie

Zdroj: [1]

Jednotlivé systémy sú založené na stupniciach ALSFRS (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) a ALSFRS-R (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised). ALSFRS/ALSFRS-R sú validované dotazníkové stupnice hodnotiace schopnosti pacientov s ALS vykonávať fyzické funkcie v 4 hlavných oblastiach:

- jemná motorika,
- hrubá motorika,
- bulbárna funkcia,
- respiračná funkcia [11].

Stupnice obsahujú 10 (ALSFRS) alebo 12 (ALSFRS-R) samostatných položiek, pričom každá z nich sa hodnotí piatimi možnými odpoveďami (0 = neschopnosť vykonať úlohu až 4 = normálna funkcia). Tieto položky sa týkajú každodenných životných aktivít: reč, slinenie, prehĺtanie, písanie, príprava jedla, obliekanie, mobilita na lôžku, chôdza, chôdza po schodoch, dýchavičnosť (pri ALSFRS-R), ortopnoe (pri ALSFRS-R) a respiračná insuficiencia [12, 13, 14, 15]. Pacient môže získať skóre od 0 do 40, resp. 48 bodov. Na rozdiel od systémov MiToS a King's pri

dotazníkoch ALSFRS/ALSFRS-R nižšie skóre znamená vyššiu progresiu ochorenia a tým pádom nižšiu nezávislosť pacienta od okolia.

V klinickej praxi sa používa aj rozdelenie na skorú, strednú a neskorú fázu ochorenia. Súvis medzi jednotlivými klasifikačnými systémami ALS sa nachádza nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: Klinické štádiá ALS

Neurologists' judgement	Early		Mid		Late	
King's staging	1	2	3	4		
MiToS	0			1	2	3 4

Zdroj: [1]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa držiteľa registrácie (DR) sa diagnostika v slovenskej klinickej praxi riadi medzinárodnými odporúčaniami. ALS sa stanovuje na základe klinického vyšetrenia a hľadania príznakov postihnutia centrálného a periférneho motoneurónu v bulbárnej, cervikálnej, torakálnej a lumbosakrálnej oblasti.

Pacienti podstupujú elektrofyziologické vyšetrenie, ktoré môže pomôcť odhaliť príznaky poškodenia motoneurónov v skorých štádiách ochorenia, keď klinické prejavy ešte nemusia byť prítomné. Súčasne je vykonané komplexné vyšetrenie krvi, likvoru a zobrazovacie vyšetrenia mozgu a miechy s cieľom vylúčiť iné ochorenia. Každý pacient je zároveň odoslaný na genetické vyšetrenie.

V rámci SR sú podľa DR pacienti hodnotení na základe škály ALSFRS/ALSFRS-R. Systémy MiToS ani King's sa v klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nepoužívajú.

Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že stanovenie diagnózy môže trvať rôznu dobu, väčšinou od 3 mesiacov, pričom niektorí pacienti uviedli obdobie trvajúce viac ako jeden rok. Pacienti absolvovali mnohé vyšetrenia, niektoré podstúpili opakovane: elektromyografické (EMG) vyšetrenia, lumbálna punkcia, zobrazovanie magnetickou rezonanciou (z angl. Magnetic Resonance Imaging, MRI) mozgu, odbery na boreliózu, imunologické vyšetrenie, odbery krvi, laboratórne testy a genetické vyšetrenie.

Odborníčka A uviedla, že v rámci diagnostiky treba najskôr vylúčiť iné ochorenia s podobnými príznakmi. Potom diagnostika prebieha na základe splnenia klinických a elektrofyziologických kritérií postihnutia horného a dolného motoneurónu (revidované El Escorial kritériá, Gold Coast kritériá a EMG nálezov aktívnej denervácie a chronickej prestavby motorickej jednotky podľa Awaji Shima) a progresie v čase. Odborník B uviedol, že pacient s ťažkosťami prichádza obvykle k neurológovi. V typických prípadoch podozrenie na ALS vzniká už na základe klinického vyšetrenia anamnézy, často býva ochorenie zdiagnostikované na rajónnom neurologickom oddelení. Obvykle sa na príslušnom oddelení vyjadrí len podozrenie na ochorenie a požaduje sa potvrdenie na špecializovanom pracovisku. Na diagnostiku je dôležitá anamnéza, klinický obraz a EMG vyšetrenia, ako aj iné vyšetrenia za použitia elektrofyziologických metód ako napríklad motorické evokované potenciály (MEP).

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti sa liečba sústreďuje najmä na symptomatickú terapiu, pričom sa používajú zdravotnícke pomôcky na podporu mobility pacienta, ako aj výživové sondy, katétre a pomôcky na podporu dýchania, prípadne liečivá zamerané na zmiernenie konkrétnych symptómov.

Podľa odporúčaní Európskej neurologickej akadémie (z angl. European Academy of Neurology, EAN) z roku 2024 [16] sa odporúča liečba riluzolom (RIL) pre všetkých pacientov s ALS a TOF pre pacientov s ALS spôsobenou mutáciami v *SOD1*.

Zároveň EAN zdôraznila dôležitosť multidisciplinárneho manažovania príznakov ALS a spoluprácu s odborníkmi v rôznych oblastiach (výživa, podpora dýchania, podpora komunikácie, rehabilitácie, psychologická podpora, ale aj paliatívna starostlivosť v posledných štádiách ochorenia a pod.).

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa prieskumu spoločnosti Inova Health, ktorý predložil DR, sa v slovenskej klinickej praxi najčastejšie využíva liečivo RIL [17].

V rámci podpornej starostlivosti DR uvádza pravidelnú rehabilitáciu, cvičenie a posilňovanie svalov. Vzhľadom na komplexnosť ochorenia ALS DR taktiež zdôrazňuje potrebu pravidelných kontrol u odborníkov, ako sú pneumológ, psychológ, logopéd, ako aj možnosť konzultácie s klinickým genetikom.

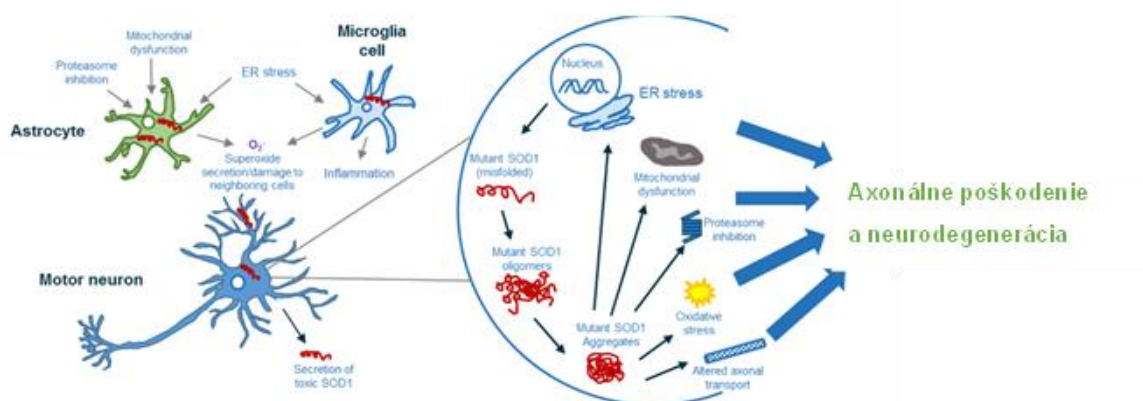
Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že pacienti sú najčastejšie sledovaní neurológom a pneumológom (spirometria), pričom kontroly absolvujú každých 3 – 6 mesiacov, pokiaľ sú ešte mobilní. S pokročilou stratou mobility sa návštevy stávajú problematické a v terminálnych štádiách sú pacienti ležiaci. Niektorí pacienti využívajú mobilný hospic alebo paliatívnu starostlivosť. Liečba zahŕňa riluzol (ktorý je niekedy netolerovaný, čo vedie k jeho vysadeniu), mestinon, amitriptylín (pri nadmernom slinení), antidepresíva a anxiolytiká. Pacienti užívajú aj výživové doplnky (vitamíny B, C, D, E, koenzým Q10, L-serín). Mnohí pacienti siahajú aj po alternatívnych terapiách ako terapie kmeňovými bunkami alebo testosterónové injekcie (u mužov). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby alebo pridružené ťažkosti pri ALS patria nadmerné slinenie, hlienenie, reflux, bolesti, kŕče a kolísajúci tlak. Najväčší prínos pacienti vnímajú pri fyzioterapii, elektroliečbe a neinvazívnej ventilácii.

Obaja odborníci uviedli, že neexistujú štandardné národné postupy na liečbu ALS, najčastejšie sa v praxi používa liečivo RIL.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Tofersen (TOF) je tzv. protismerný oligonukleotid (z angl. antisense oligonucleotide, ASO). Je indikovaný na liečbu ALS vyvolanej mutáciami v géne pre superoxiddismutázu 1 (gén *SOD1*). Mutácie v géne *SOD1* spôsobujú hromadenie nesprávne zloženého agregátu bielkoviny SOD1. To spôsobuje ničenie motorických neurónov, čo vedie k slabosti a úbytku svalov (Obrázok 4).

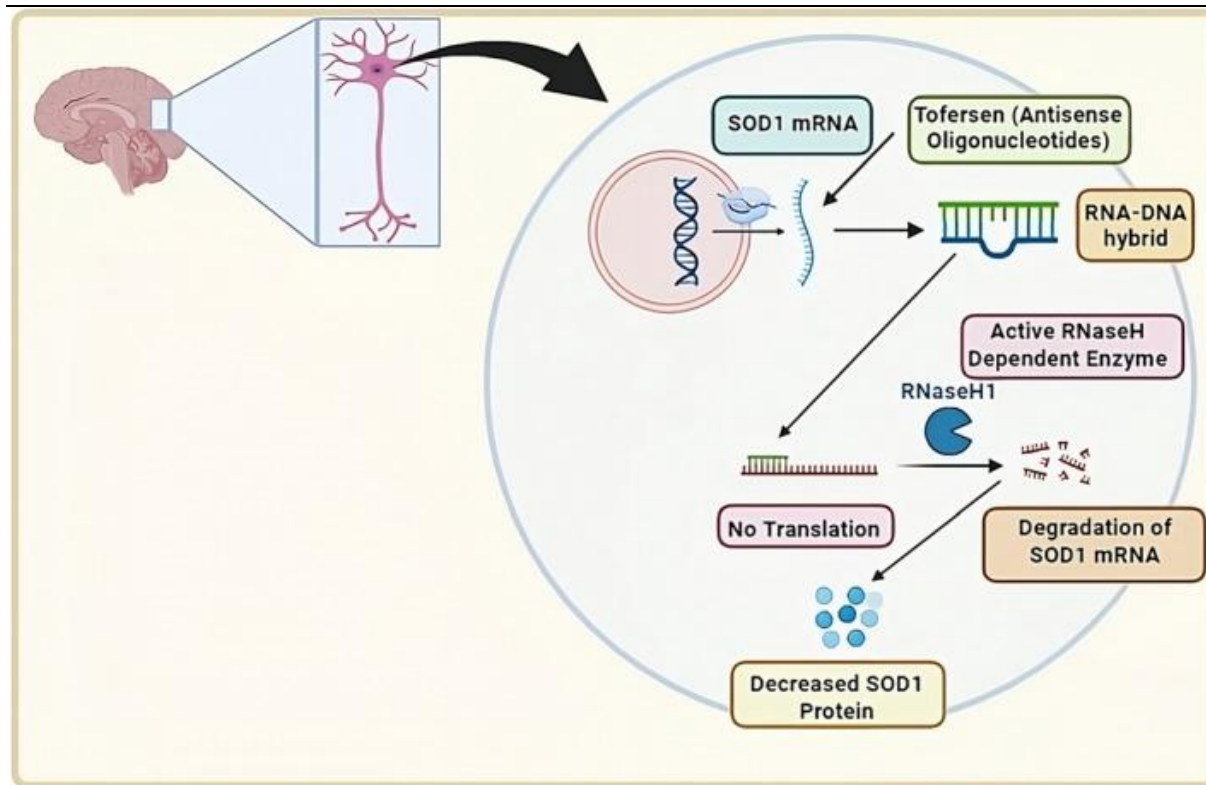
Obrázok 4: Mechanizmus poškodenia spôsobeného hromadením chybného proteínu SOD1



Zdroj: [1]

Predpokladá sa, že TOF špecificky sprostredkúva rozklad mRNA pre SOD1, čím má znižovať hladinu bielkoviny SOD1 a jej nefunkčných foriem a tým má pomáhať predchádzať zničeniu motorických neurónov [19, 21]. Mechanizmus účinku TOF sa nachádza nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Mechanizmus účinku TOF



Zdroj: [18]

ASO majú obmedzenú schopnosť prekračovať hematoencefalickú bariéru, preto je na dosiahnutie distribúcie do centrálneho nervového systému (CNS) nevyhnutné ich podanie intratekálne, priamo do cerebrospinálneho moku (z angl. cerebrospinal spinal fluid, CSF). Odporúčaná dávka na jedno intratekálne podanie je 100 mg TOF pomocou lumbálnej punkcie. Liečba TOF má začať 3 nasycovacími dávkami podávanými v 14-dňových intervaloch. Následne sa má podávať udržiavacia dávka raz za 28 dní. Pred podaním TOF sa odporúča odobrať asi 10 ml CSF pomocou ihly na lumbálnu punkciu [21].

Podľa DR sa môže tofersen podávať spolu so štandardnou liečbou (z angl. standard of care, SOC) [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Qalsody v indikácii na liečbu dospelých pacientov s ALS súvisiacej s mutáciou v géne *SOD1* odporučil v 02/2024 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Liek Qalsody bol registrovaný na európskej úrovni v 05/2024 pod číslom EMEA/H/C/005493 [19]. Qalsody v predmetnej indikácii získal status lieku určeného na ojedinelé ochorenia pod číslom EU/3/16/1732 dňa 29.08.2016 [20]. TOF nemá status inovatívnej liečby (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) podľa klasifikácie v EMA.

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Qalsody [21]:

„Liek Qalsody je indikovaný dospelým na liečbu amyotrofickej laterálnej sklerózy (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) súvisiacej s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (*SOD1*).“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Qalsody nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE aktuálne hodnotí liek Qalsody, dátum očakávaného vydania odporúčania zatiaľ nie je k dispozícii [22].

Česko

V Česku nie je v predmetnej indikácii liek Qalsody hrađený. DR zatiaľ nepodal žiadosť o úhradu z verejného zdravotného poistenia v Českej republike.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 22 392,61 € za balenie lieku Qalsody 100 mg injekčný roztok, intratekálne použitie, sol inj 1x15 ml/100 mg (liek.inj.skl.) pre predmetnú indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na liečbu amyotrofickej laterálnej sklerózy (ALS) súvisiacej s mutáciou v géne superoxiddismutázy-1 (SOD1).

Hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na II. neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

DR žiada pre liek Qalsody uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011.

Podľa klinických odborníkov nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO považuje za relevantný komparátor štandard liečby (z angl. Standard of care, SOC) v súlade s návrhom DR.

SOC

Komparátor SOC na Slovensku v predmetnej indikácii predstavuje liečivo riluzol (RIL) a symptomatická terapia. RIL inhibuje spracovanie glutamátu, neurotransmitera v CNS, a tým pomáha zmierniť poškodenie nervových vlákien. Užíva sa perorálne v dávke 50 mg každých 12 hodín [23]. V rámci symptomatickej terapie sa používajú zdravotnícke pomôcky na podporu mobility pacienta, ako aj výživové sondy, katetre a pomôcky na podporu dýchania, prípadne liečivá zamerané na zmiernenie konkrétnych symptómov.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S komparátorom SOC navrhnutým DR súhlasíme. Širšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Podľa SPC je RIL indikovaný na predĺženie života alebo obdobia bez nutnosti mechanickej ventilácie pacientov s ALS [23].
- Na Slovensku RIL nie je kategorizovaný, avšak podľa DR je liečba RIL v rámci SR dostupná (hradený poisťovnou na výnimky) a štandardne sa predpisuje pacientom s ALS, čo potvrdili aj klinickí odborníci oslovení NIHO a potvrdzujú to aj údaje o spotrebe NCZI [24].
- Podľa prieskumu DR má najväčšie zastúpenie v slovenskej praxi liečba RIL. RIL je uvedený aj v odporúčaní EAN ako prvá možnosť liečby všetkých pacientov s ALS [16].

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory edaravón a AMX0035.

Edaravón ani AMX0035 nie sú podľa EAN odporúčanou možnosťou mimo klinických štúdií a zároveň nie sú na Slovensku registrované, kategorizované a podľa prieskumu DR a NIHO oslovených klinických odborníkov ani používané [1, 16].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Prínos TOF+SOC v porovnaní s SOC považujeme v populácii pacientov s ALS súvisiacou s mutáciou v géne *SOD1* za preukázaný. V štúdii VALOR bol komparátor SOC reprezentovaný PLA+SOC.

Prínos liečby TOF+SOC oproti SOC považujeme v ukazovateľoch čas do smrti a zmena hladiny NfL v plazme za preukázaný a v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R za nepreukázaný. Prínos v kvalite života bol preukázaný na základe dotazníkov ALSAQ-5 a EQ-5D-5L. V ramene s TOF bol v štúdii VALOR vyšší výskyt nežiaducich udalostí (z angl. Adverse events, AE) súvisiacich s liečbou, ako aj závažných nežiaducich udalostí (z angl. Serious Adverse Events, SAE) v porovnaní s PLA. Kvalita dôkazu o účinnosti TOF+SOC voči SOC je nízka, čo považujeme za zdroj významnej neistoty.

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli čas do smrti považujeme za preukázaný. V štúdiách VALOR/VALOR-OLE pri dvojročnom sledovaní nebol dosiahnutý medián času do smrti. Dáta pre čas do smrti zo štúdií VALOR aj VALOR-OLE sú nezrelé, čo považujeme za zdroj neistoty. Účinnosť liečby TOF+SOC vo VALOR/VALOR-OLE bola odhadnutá po úprave o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu metódou RPSFTM a po upravení o východiskové hladiny NfL. Bez úpravy o prechod medzi skupinami bol HR pre rameno s TOF 0,66 (95 % CI: 0,252 – 1,705; $p = 0,40$) a po úprave metódou RPSFTM bol HR pre rameno s TOF 0,12 (95 % CI: 0,0033 – 0,433; $p = 0,0012$).

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R považujeme za nepreukázaný. Zmena skóre ALSFRS-R v štúdii VALOR bola ako primárny ukazovateľ vyhodnotená iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov. Od východiskovej hodnoty do 28. týždňa došlo k poklesu o 6,98 bodu v skupine liečenej TOF a o 8,14 bodu v ramene s PLA, pričom rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,2 bodu (95 % CI: -3,2 až 5,5; $p = 0,97$). Rozdiel nebol štatisticky významný. V skupine pomaly progredujúcich pacientov došlo k poklesu o 1,33 bodu v skupine liečenej TOF a o 2,73 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,4 bodu (95 % CI: -1,1 až 3,9; $p = 0,27$; vyhodnotené *post-hoc*). Rozdiely neboli štatisticky významné. V populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT; vyhodnotená *post-hoc*), došlo k poklesu o 4,1 bodu v skupine liečenej TOF a o 6,2 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; $p = 0,50$). Rozdiely neboli štatisticky významné.

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v laboratórnom ukazovateli zmena hladiny NfL v plazme považujeme za preukázaný. V štúdii VALOR sa v ramene s TOF zaznamenal pokles hladiny NfL v plazme. Pomery geometrických priemerov upravených voči východiskovej hodnote v štúdii VALOR boli nasledovné:

- Populácia rýchlo progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,4; rameno s PLA = 1,20. Rozdiel medzi ramenami bol 0,33 (95 % CI: 0,25 – 0,45; $p < 0,0001$).

- Populácia pomaly progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,5; rameno s PLA = 0,95. Rozdiel medzi ramenami bol 0,52 (95 % CI: 0,43 – 0,63; $p < 0,0001$).
- Populácia ITT, rameno s TOF = 0,45; rameno s PLA = 1,12. Rozdiel medzi ramenami bol 0,40 (95 % CI: 0,33 – 0,49; $p < 0,0001$).

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v kvalite života považujeme za preukázaný. V randomizovanej fáze mali pacienti v ramene s TOF+SOC vyššiu kvalitu života ako v ramene s PLA+SOC bez ohľadu na stav progresie. Výsledky na základe dotazníkov ALSAQ-5 a EQ-5D-5L boli štatisticky významné, výsledky na základe FSS boli štatisticky nevýznamné.

Bezpečnosť liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC považujeme na základe komparatívnych výsledkov štúdie VALOR za podobnú. V štúdi VALOR malo akúkoľvek AE 69 (95,8 %) pacientov v ramene TOF a 34 (94,4 %) pacientov v ramene PLA. Akákoľvek SAE sa vyskytla u 13 (18,1 %) pacientov v ramene TOF a u 5 (13,9 %) pacientov v ramene PLA. V štúdi VALOR zomrel 1 pacient (srdcové zlyhanie) v ramene TOF a žiadny v ramene PLA.

Predložené výsledky sú zatažené viacerými zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je krátke trvanie randomizovanej fázy štúdie VALOR. K neistote prispievajú nezrelé dáta pre ukazovateľ čas do smrti a tiež nízky počet pacientov v štúdi. Neistota vyplýva z potreby úpravy dát o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu (tzv. treatment switch) metódou RPSFTM v otvorenej fáze štúdie, ako aj z neistoty predpokladov RPSFTM (metóda predpokladá, že účinok liečby je rovnaký u všetkých pacientov, pôsobí okamžite a rovnakou mierou predlžuje prežívanie). Rovnako vyplýva neistota z absencie dôkazu vplyvu RIL na TOF. Externú validitu štúdií VALOR/VALOR-OLE znižujú exklúzne kritériá, ktoré nezaradili do štúdie pacientov s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať TOF v klinickej praxi, a analýza niektorých ukazovateľov iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs a ich predĺžené sledovania, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s ALS súvisiacou s mutáciou v gène *SOD1*, u ktorých bol podávaný TOF a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie jedine s placebom (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (VALOR) a DR predložil aj jej predĺžené nezaslepené sledovanie (VALOR-OLE) vid' Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02623699	VALOR	TOF	PLA	108 (72:36)	ukončená*
NCT03070119	VALOR-OLE	TOF	-	95	ukončená**

*v 07/2021, **v 08/2024

Zdroj: [1, 25, 26, 27, 28]

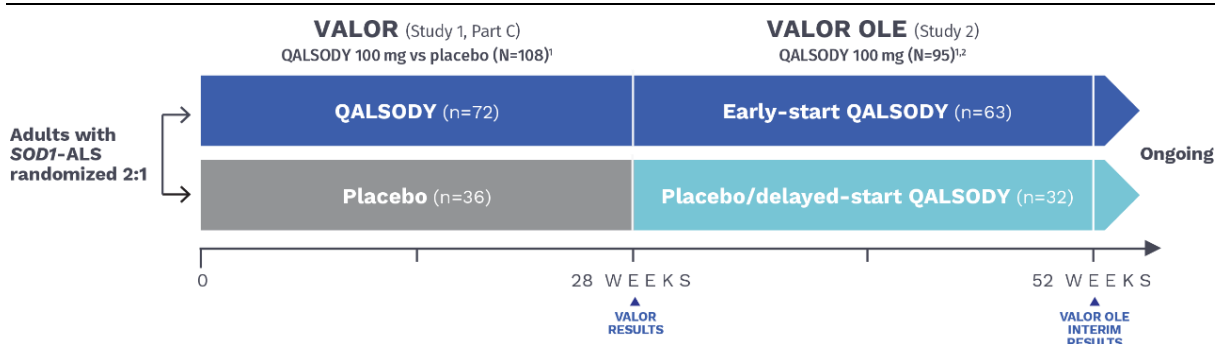
4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdie VALOR a VALOR-OLE [25, 26, 27, 28]

Štúdia VALOR bola dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, PLA kontrolovaná klinická štúdia fázy 3. Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť TOF u dospelých pacientov s ALS, u ktorých bola potvrdená patogénna alebo pravdepodobne patogénna mutácia v gène *SOD1*. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie intratekálnej bolusovej injekcie prostredníctvom lumbálnej punkcie. Pacienti v ramene s intervenciou dostávali 15 ml roztoku TOF (100 mg), pacienti v ramene s PLA dostávali 15 ml umelého CSF. Liečba prebiehala počas 28 týždňov a pozostávala z 3 dávok podávaných každé 2 týždne, po ktorých nasledovalo 5 dávok podávaných každé 4 týždne. Pacienti boli stratifikovaní podľa toho, či užívali edaravón, RIL alebo obe liečivá, ako aj podľa toho, či spĺňali prognostické kritériá pre rýchlejšiu progresiu ochorenia. Tieto kritériá boli určené na základe typu mutácie génu *SOD1* a predpokladanej extrapolácie skóre na škále ALSFRS-R, vypočítanej od nástupu príznakov po skrining. Pacienti, ktorí dokončili štúdiu VALOR (95 pacientov, z toho 63 pacientov dostávajúcich TOF a 32 PLA), pokračovali v štúdi VALOR-OLE, čo bola predĺžená otvorená fáza štúdie VALOR. Všetkým pacientom v predĺženej fáze bol

podávaný TOF [27]. Skupina pacientov, u ktorých bolo začaté podávanie TOF v predĺženej fáze štúdie VALOR-OLE, sa nazývala skupina s neskorším štartom TOF a skupina, ktorej bol podávaný TOF od začiatku randomizovanej fázy (tzn. aj vo VALOR), bola nazývaná ako skupina so skorším štartom TOF. Pacienti v oboch ramenách mohli byť súbežne s TOF/PLA liečení RIL, resp. edaravónom. Dizajn štúdie VALOR a jej predĺženej fázy VALOR-OLE je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 6). Sponzorom štúdií bol DR (Biogen).

Obrázok 6: Dizajn štúdií VALOR a VALOR-OLE



Zdroj: [29]

Metóda RPSFTM (z angl. Rank Preserving Structural Failure Time Model) [30, 32]

DR využíva metódu RPSFTM pre modelovanie scenára, v ktorom by pacienti v kontrolnom ramene zostali počas celého sledovania v ramene komparátora, tzn. v predĺženom sledovaní vo VALOR-OLE by neprešli na liečbu TOF. RPSFTM je štatistická metóda používaná v klinických štúdiách na odhad účinku liečby v prípadoch, keď pacienti z ramena komparátora počas štúdie prejdú na intervenciu. Táto situácia môže skresliť výsledky, keďže pacienti z ramena PLA dostanú neskôr intervenciu, čím sa stáva porovnanie medzi ramenami menej objektívnym. RPSFTM odhaduje, aký by bol čas do udalosti, ak by pacienti z ramena PLA nedostali aktívnu liečbu a porovnáva tieto odhady medzi skupinami. Model vychádza z predpokladu, že liečba má multiplikačný efekt na čas do udalosti a že tento efekt je rovnaký pre všetkých pacientov bez ohľadu na to, kedy liečbu začali. Metóda predpokladá konzistentnosť účinku liečby naprieč všetkými pacientmi.

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Čas do smrti (z angl. time to death) je definovaný ako čas od prvej dávky TOF/PLA po smrť z akejkoľvek príčiny [31, 26]. **Čas do smrti** bol jedným zo sekundárnych ukazovateľov štúdie VALOR a jej predĺženej fázy VALOR-OLE [1, 27, 28, 32, 41].

Morbidita

Zmena skóre ALSFRS-R (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised) bola primárnym ukazovateľom štúdie VALOR a jedným zo sekundárnych ukazovateľov štúdie VALOR-OLE [31, 26]. Sledovala sa zmena skóre ALSFRS-R od randomizácie po 28. týždeň sledovania (štúdia VALOR), resp. po 364. týždeň sledovania (VALOR-OLE). Stupnica ALSFRS-R bola bližšie popísaná v časti 3.2.1 Nižšie skóre ALSFRS-R znamená vyšší stav progresie ochorenia. Zmena skóre ALSFRS-R bola hodnotená ako primárny ukazovateľ iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov [27, 32, 41, 42].

Zmena hladiny neurofilamentov ľahkých reťazcov (NfL) v plazme bola sekundárnym ukazovateľom štúdie VALOR a VALOR-OLE týkajúci sa biomarkerov [31, 26]. Zvýšená hladina NfL sa považuje za nešpecifický biomarker neurodegenerácie [32]. Štúdie naznačujú, že hladiny NfL môžu slúžiť ako marker presymptomatického štádia ALS (približne 12 mesiacov pred nástupom symptómov), ako aj na sledovanie progresie ochorenia a prežívania pacientov [33, 34, 35, 36]. Podľa štúdie Sun a kol. majú vysoké hladiny NfL v CSF súvisieť s nižším skóre ALSFRS-R a

rýchlejšou progresiou ochorenia u pacientov so sporadickou formou ALS [37, 32]. Tento ukazovateľ je DR považovaný za prediktor účinnosti TOF pre celkové prežívanie [27, 32, 41, 42].

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/nekomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

ALSAQ-5 (z angl. Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5-Item Form) je dotazník určený na hodnotenie kvality života pre pacientov s ALS. Dotazník má 5 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulé 2 týždne. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzickej mobility, samostatnosti, prehĺtania, komunikácie a psychického stavu. Pacient hodnotí svoj stav na päťstupňovej škále (nikdy – vždy). Celkové skóre sa pohybuje od 0 do 100 bodov, čím vyššie skóre pacient dosiahne, tým je horšia jeho kvalita života [38, 39].

FSS (z angl. Fatigue Severity Scale) je štandardizovaný dotazník na hodnotenie únavy, ktorý sa používa pri neurologických ochoreniach. Dotazník má 9 otázok, v rozsahu od 1 (úplný súhlas) po 7 (úplný nesúhlas) bodov. Výsledkom je priemerné skóre (celkové skóre delené 9). Vyššie skóre znamená vyššiu závažnosť únav [40].

Kvalita života bola sledovaná pomocou dotazníkov uvedených vyššie v štúdi VALOR aj v jej predĺženej fáze VALOR-OLE.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie VALOR boli zaradení dospelí pacienti so svalovou slabosťou spôsobenou ALS a potvrdenou mutáciou génu *SOD1*. Pacienti užívajúci RIL museli byť na stabilnej dávke aspoň 30 dní pred začiatkom štúdie a mali v liečbe pokračovať do konca štúdie. V prípade užívania edaravónu musela byť liečba zahájená minimálne 60 dní pred začiatkom štúdie a mala pokračovať do konca štúdie. Pacienti museli byť pred zaradením do štúdie v zdravotnom stave umožňujúcom absolvovanie všetkých vyšetrení.

Pacienti zaradení do skupiny rýchlo progredujúcich (spolu 60 pacientov v štúdi VALOR) museli navyše spĺňať jedno z nasledovných kritérií:

- konkrétna *SOD1* mutácia (p.Ala5Val, p.Ala5Thr, p.Leu39Val, p.Gly42Ser, p.His44Arg, p.Leu85Val, p.Gly94Ala, p.Leu107Val a p.Val149Gly) spolu s poklesom skóre ALSFRS-R pred randomizáciou minimálne o 0,2 bodu za mesiac;
- iná mutácia *SOD1* s poklesom skóre ALSFRS-R o minimálne 0,9 bodu za mesiac.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s aktívnou hepatítidou B a C, s pozitívitou ľudského vírusu imunitnej nedostatočnosti (z angl. human immunodeficiency virus, HIV), prípadne s alergiami na anestetiká. Ďalej neboli zaradení pacienti s komorbiditami, ako napríklad abnormalitami v hematologických parametroch alebo anémiou. Taktiež neboli do štúdie zaradené tehotné alebo dojčiacie ženy.

Opis populácie zo štúdií

Do klinickej štúdie VALOR bolo zaradených celkovo 108 pacientov so 42 rôznymi mutáciami génu *SOD1*. Z nich 72 dostávalo liečbu TOF a 36 bolo zaradených do ramena s PLA. Primárna analýza sa uskutočnila v podskupine 60 pacientov, u ktorých bola identifikovaná rýchlejšia progresia ochorenia. Do otvorenej predĺženej fázy štúdie (VALOR-OLE) sa zapojilo 95 pacientov zo 108 pacientov vstupujúcich do VALOR. Priemerný vek pacientov v štúdi bol 49,1 roka. V štúdi VALOR užívalo 61 % pacientov v ramene s PLA a 63 % pacientov v ramene s TOF súbežne aj RIL. 8 % pacientov v oboch ramenách dostávalo liečbu edaravónom. Východiskové hodnoty NfL v plazme boli

vyššie v ramene s TOF o 15 – 25 %. Priemerné vstupné skóre ALSFRS-R bolo 37 bodov. Východiskové charakteristiky pacientov v štúdi VALOR sa nachádzajú nižšie (Obrázok 7).

Obrázok 7: Charakteristiky pacientov vstupujúcich do štúdie VALOR

Characteristic	Faster-Progression Subgroup (N=60) [†]		Slower-Progression Subgroup (N=48)		Overall (N=108) [‡]	
	Placebo (N=21)	Tofersen (N=39)	Placebo (N=15)	Tofersen (N=33)	Placebo (N=36)	Tofersen (N=72)
Age — yr	54.0±12.2	47.3±14.3	47.3±9.8	49.0±10.5	51.2±11.6	48.1±12.6
Male sex — no. (%)	11 (52)	22 (56)	8 (53)	21 (64)	19 (53)	43 (60)
Body-mass index [§]	28.0±6.2	26.7±6.4	26.6±7.0	26.2±4.6	27.4±6.5	26.4±5.6
Riluzole use — no. (%)	13 (62)	25 (64)	9 (60)	20 (61)	22 (61)	45 (62)
Edaravone use — no. (%)	1 (5)	2 (5)	2 (13)	4 (12)	3 (8)	6 (8)
Time from symptom onset — min [¶]						
Median (IQR)	8.3 (5.1 to 12.1)	8.3 (6.0 to 10.4)	39.6 (30.3 to 53.6)	35.5 (19.5 to 60.9)	14.6 (6.6 to 32.0)	11.4 (7.2 to 28.9)
Range	2.4 to 21.3	1.7 to 18.5	11.8 to 103.2	3.9 to 145.7	2.4 to 103.2	1.7 to 145.7
Concentration of neurofilament light chains in plasma — pg/ml						
Mean	127.3±94.4	146.2±82.6	37.0±29.5	47.6±41.8	89.7±86.5	100.4±82.8
Geometric mean	92.7	121.8	28.4	33.2	56.6	66.6
Range	9 to 370	12 to 329	8 to 99	5 to 211	8 to 370	5 to 329
ALSFRS-R pre-randomization slope — points per mo						
Mean	-1.81±1.17	-1.74±1.58	-0.26±0.25	-0.30±0.20	-1.16±1.19	-1.08±1.37
Range	-4.91 to -0.42	-8.30 to -0.39	-0.84 to -0.02	-0.77 to 0.00	-4.91 to -0.02	-8.30 to 0.00
ALSFRS-R run-in slope — points per mo ^{***}						
Mean	-1.3±3.9	-1.8±2.5	0.1±1.9	-0.1±1.3	-0.7±3.3	-1.0±2.2
Range	-11 to 10	-9 to 3	-3 to 4	-3 to 4	-11 to 10	-9 to 4
ALSFRS-R total score						
Mean	35.4±5.7	36.0±6.4	39.9±5.1	38.1±5.1	37.3±5.8	36.9±5.9
Range	24 to 45	15 to 44	32 to 47	26 to 48	24 to 47	15 to 48
Percentage of predicted slow vital capacity						
Mean	83.7±17.9	80.3±14.2	87.1±14.8	84.2±19.0	85.1±16.5	82.1±16.6
Range	57.4 to 120.4	46.7 to 114.8	54.8 to 114.4	55.4 to 134.7	54.8 to 120.4	46.7 to 134.7

Zdroj: [27]

4.2.4 Čas analýzy dát

Pacienti v štúdi VALOR boli sledovaní 28 týždňov. DR v žiadosti predložil výsledky zo štúdie VALOR-OLE (NCT03070119) zo zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO), pri ktorom boli všetci pacienti sledovaní aspoň 2 roky (104 týždňov). Medián sledovania bol 3,4 roka [32]. Dostupnosť novej analýzy naznačuje publikácia Miller a kol., 2022 (publikované ročné výsledky, DCO 01/2022) [27], podľa ktorej bola nasledujúca analýza dát z tejto štúdie plánovaná v čase, keď budú všetci pacienti sledovaní aspoň 3,5 roka. Navyše podľa verejne dostupných informácií bola štúdia ukončená 12.08.2024 [26]. Vo výzve na opravu č. 1 sme DR žiadali o doplnenie výsledkov najaktuálnejšej, resp. finálnej komparatívnej analýzy výsledkov zo štúdie VALOR-OLE, ktoré nedodal. DR argumentoval, že predložený farmako-ekonomický rozbor (FER) vychádzal z najnovších dostupných výsledkov a nie je možné očakávať žiadne nové výsledky, ktoré by zásadným spôsobom zmenili prezentované závery.

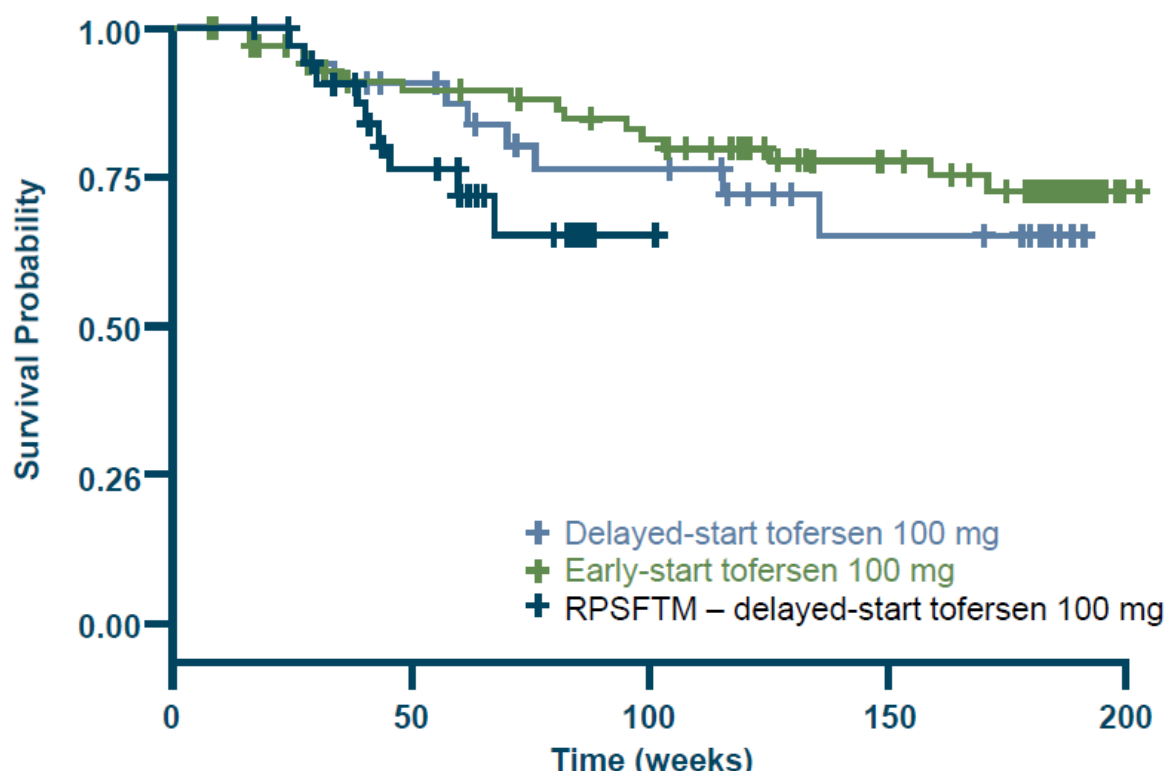
4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Čas do smrti [1, 27, 28, 32, 41]

Medián času do smrti nebolo možné odhadnúť kvôli nízkemu počtu udalostí (počas štúdie VALOR nastalo jedno úmrtie). Účinnosť liečby TOF v kombinácii so SOC v dvojročnom sledovaní bola odhadnutá na základe analýz údajov zo štúdií VALOR/VALOR-OLE, upravených o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu (tzv. treatment switch) metódou RPSFTM (z angl. Rank Preserving Structural Failure Time Model) a po upravení o počiatočné hladiny NfL. Bez úpravy na prechod medzi skupinami bol pomer rizík (HR) v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT), pre rameno s TOF 0,66 (95 % CI: 0,252 – 1,705); p = 0,40 [32, s. 30; 42, s. 110] a po úprave metódou RPSFTM bol HR pre rameno s TOF 0,12 (95 % CI: 0,0033 – 0,433; p = 0,0012) [1; 32, s. 30; 41]. KM krivky celkového prežívania zo štúdií VALOR/VALOR-OLE sa nachádzajú nižšie (Obrázok 8).

Obrázok 8: KM krivky celkového prežívania zo štúdií VALOR/VALOR-OLE



Zdroj: [1, 41]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Zmena skóre ALSFRS-R [27, 32, 41, 42]

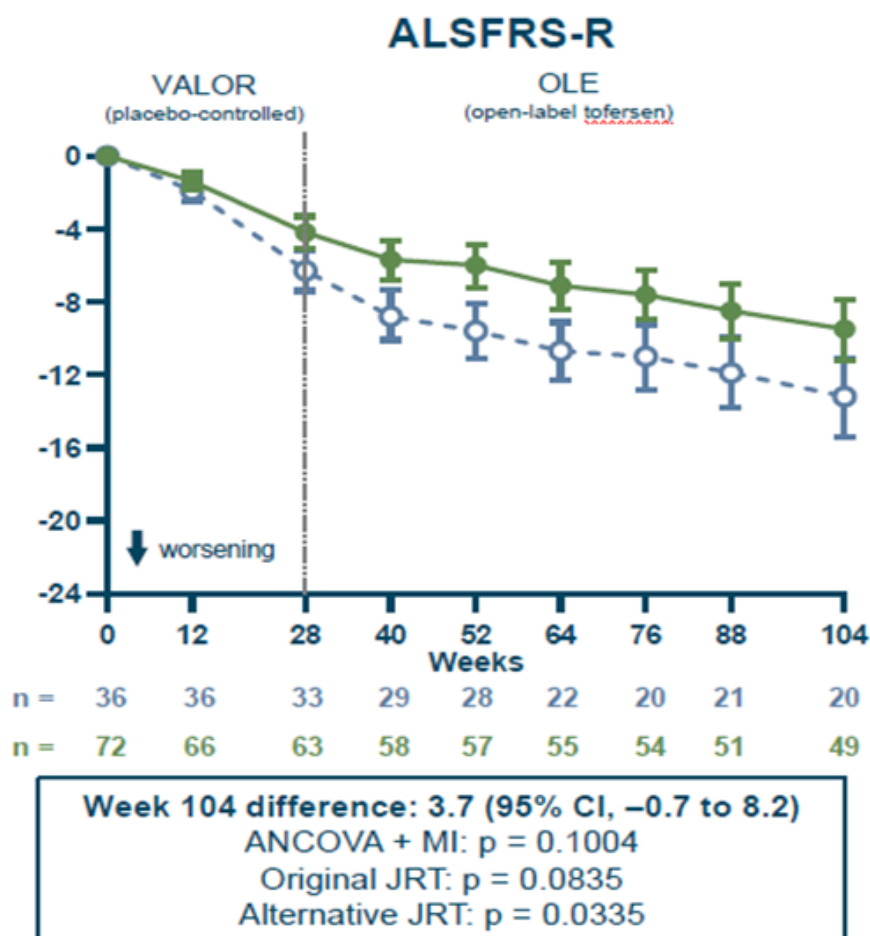
Zmena skóre ALSFRS-R vyhodnotená v skupine rýchlo progredujúcich pacientov bola primárnym ukazovateľom v štúdi VALOR. Od východiskovej hodnoty do 28. týždňa došlo k poklesu o 6,98 bodu v skupine liečenej TOF a o 8,14 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,2 bodu (95 % CI: -3,2 až 5,5; $p = 0,97$). Rozdiely neboli štatisticky významné [27, 32]. Vzhľadom na to, že primárna analýza nepreukázala štatisticky významné rozdiely medzi TOF a PLA v skupine rýchlo progredujúcich pacientov, všetky sekundárne ukazovatele v tejto skupine v štúdi VALOR DR považoval za štatisticky nevýznamné [27, 32 s. 16].

V skupine pomaly progredujúcich pacientov (vyhodnotená *post-hoc*) došlo k poklesu o 1,33 bodu v skupine liečenej TOF a o 2,73 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,4 bodu (95 % CI: -1,1 až 3,9; $p = 0,27$). Rozdiely neboli štatisticky významné [27, 32 s. 16].

V ITT populácii (vyhodnotená *post-hoc*) došlo k poklesu o 4,1 bodu v skupine liečenej TOF a o 6,2 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; $p = 0,50$). Rozdiely neboli štatisticky významné [27, 32 s. 16].

Komparatívne dáta TOF vs. PLA sú k dispozícii len do 28. týždňa (štúdia VALOR). Po 28. týždni v jej predĺženej fáze VALOR-OLE boli všetci pacienti liečení TOF. V predĺženej fáze štúdie v dvojročnom sledovaní v ITT populácii pacientov došlo k poklesu ALSFRS-R skóre o 9,5 bodu v skupine so skorším štartom TOF a o 13,2 bodu v skupine s neskorším štartom TOF. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 3,7 bodu (95 % CI: -0,7 až 8,2; $p = 0,10$). Rozdiely neboli štatisticky významné [32, s. 18; 42, s. 103]. Grafické znázornenie zmeny v skóre ALSFRS-R sa nachádza na obrázku nižšie (Obrázok 9).

Obrázok 9: Zmena skóre ALSFRS-R v skupine rýchlo progredujúcich pacientov v štúdiách VALOR/VALOR-OLE



Komparatívne dáta TOF vs. PLA sú k dispozícii len do 28. týždňa (štúdia VALOR). Po 28. týždni v jej predĺženej fáze VALOR-OLE boli všetci pacienti liečení TOF.

Zdroj: [1, 41]

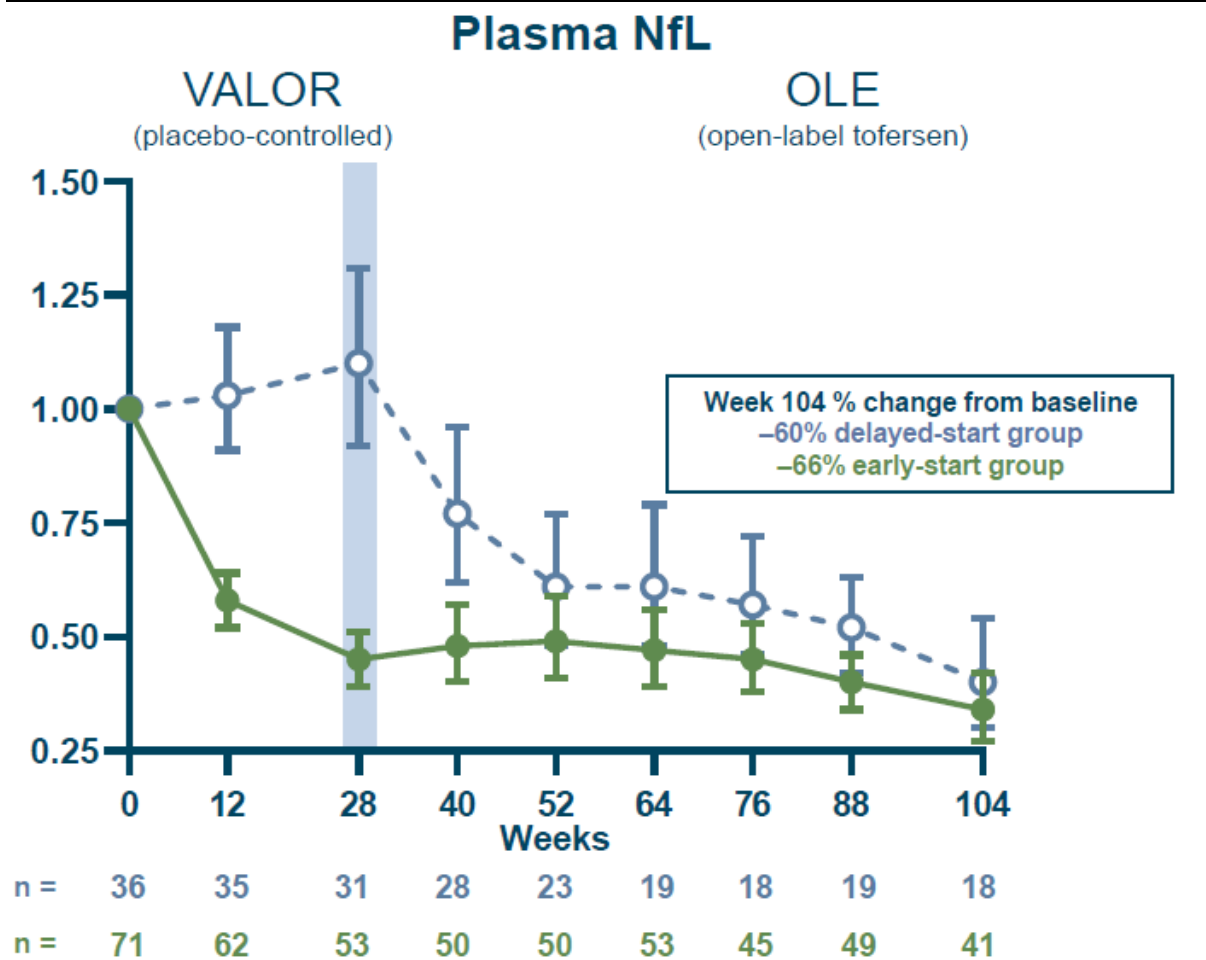
Zmena hladiny NfL v plazme [27, 32, 41, 42]

V štúdii VALOR sa v ramene s TOF v porovnaní s ramenom s PLA zaznamenal pokles hladiny NfL v plazme. Pomery geometrických priemerov upravených voči východiskovej hodnote v štúdii VALOR boli nasledovné [32, s. 16]:

- Populácia rýchlo progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,4; rameno s PLA = 1,20. Rozdiel medzi ramenami bol 0,33 (95 % CI: 0,25 – 0,45; $p < 0,0001$).
- Populácia pomaly progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,5; rameno s PLA = 0,95. Rozdiel medzi ramenami bol 0,52 (95 % CI: 0,43 – 0,63; $p < 0,0001$).
- Populácia ITT, rameno s TOF = 0,45; rameno s PLA = 1,12. Rozdiel medzi ramenami bol 0,40 (95 % CI: 0,33 – 0,49; $p < 0,0001$).

Komparatívne dáta TOF vs. PLA sú k dispozícii len do 28. týždňa (štúdia VALOR). Po 28. týždni v jej predĺženej fáze VALOR-OLE boli všetci pacienti liečení TOF. V predĺženej fáze štúdie sa zaznamenal pokles NfL v ITT populácii v plazme o 66 % v ramene so skorším štartom TOF a o 60 % v ramene s neskorším štartom TOF [42, s. 121]. Rozdiely boli štatisticky nevýznamné. Grafické znázornenie poklesu NfL v plazme sa nachádza nižšie (Obrázok 10).

Obrázok 10: Hladina NfL v plazme v štúdiách VALOR/VALOR-OLE v ITT populácii



Zdroj: [1, 41]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola sledovaná v štúdií VALOR aj v jej predĺženej fáze VALOR-OLE. Výsledky kvality života na základe dotazníkov ALSAQ-5, EQ-5D-5L a FSS uvádzame nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12). V randomizovanej fáze mali pacienti v ramene s TOF vyššiu kvalitu života ako v ramene s PLA. Výsledky na základe dotazníkov ALSAQ-5 a EQ-5D-5L boli štatisticky významné, výsledky na základe FSS boli štatisticky nevýznamné.

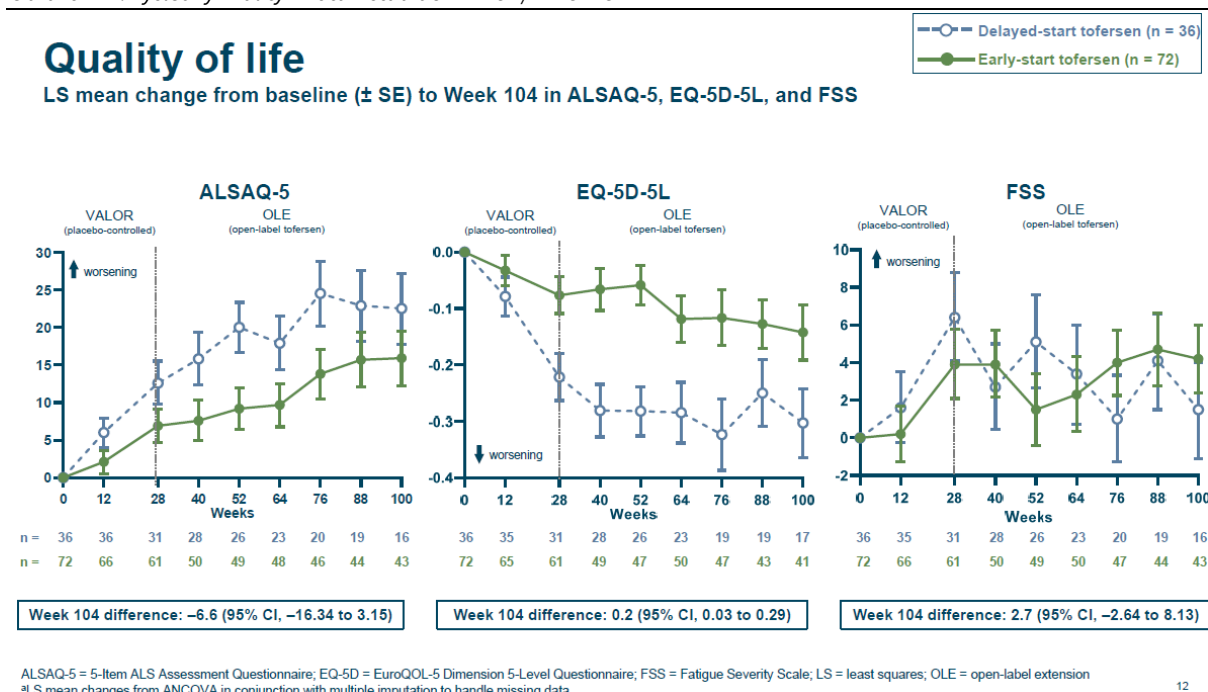
Obrázok 11: Výsledky kvality života v štúdií VALOR

	mITT (n=60)		non-mITT (n=48)		ITT (n=108)*	
	Placebo (n=21)	Tofersen (n=39)	Placebo (n=15)	Tofersen (n=33)	Placebo (n=36)	Tofersen (n=72)
ALSAQ-5						
Adjusted mean	15.6	10.0	3.0	1.3	12.6	6.9
Adjusted mean difference (95% CI)	-5.6 (-15.6, 4.4)		-1.6 (-9.6, 6.3)		-5.7 (-11.8, 0.4)	
p-value	0.27		0.69		0.07	
EQ-5D-5L utility **						
Adjusted mean	-0.35	-0.16	-0.03	-0.03	-0.21	-0.08
Adjusted mean difference (95% CI)	0.20 (0.06, 0.33)		-0.01 (-0.11, 0.10)		0.14 (0.05, 0.23)	
p-value	0.004		0.92		0.003	
FSS						
Adjusted mean	10.5	5.6	-0.5	2.3	6.3	3.9
Adjusted mean difference (95% CI)	-4.9 (-11.2, 1.4)		2.8 (-4.7, 10.4)		-2.4 (-7.5, 2.6)	
p-value	0.13		0.46		0.34	

mITT – skupina rýchlo progredujúcich pacientov; non-mITT – skupina pomaly progredujúcich pacientov

Zdroj: [32]

Obrázok 12: Výsledky kvality života v štúdiách VALOR/VALOR-OLE



12

Zdroj: [1, 41]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť TOF+SOC vs. PLA+SOC, resp. TOF+SOC bola hodnotená na základe klinických štúdií VALOR a VALOR-OLE, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby TOF (147 pacientov).

Hodnotené ukazovatele [31, 26]

Nežiaduce udalosti (z angl. Adverse events, AE) boli definované ako akékoľvek nežiaduce udalosti medicínskeho charakteru v klinickej štúdií. AE preto môžu, ale nemusia byť spojené s použitím intervencie.

Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events, SAE) boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodenná abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu v štúdiu.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Akkoľvek AE sa vyskytli v štúdiách VALOR/VALOR-OLE u 99,3 % pacientov. Najčastejšie AE boli spojené s lumbálnou punkciou. Vyskytlo sa 65 SAEs, z toho 10 prípadov bolo spojených s užívaním liečby TOF a všetky boli neurologického charakteru. V štúdiu VALOR dosahoval TOF v porovnaní s PLA podobnú bezpečnosť. Akúkoľvek AE malo 69 (95,8 %) pacientov v ramene TOF a 34 (94,4 %) pacientov v ramene PLA. Akúkoľvek SAE sa vyskytla u 13 (18,1 %) pacientov v ramene TOF a u 5 (13,9 %) pacientov v ramene PLA [32]. Komparatívne výsledky bezpečnosti TOF vs. PLA z VALOR a výsledky TOF z VALOR-OLE sú uvedené nižšie (Obrázok 13).

AE spojené s lumbálnou punkciou sa vyskytli u viac ako 80 % pacientov. Klinickí odborníci pre JNHB uviedli, že opakované punkcie na mesačnej báze môžu byť zbytočne zaťažujúce najmä pre pacientov s pomalou progresiou alebo v pokročilom štádiu ochorenia. V pokročilých štádiách ochorenia preto odporúčajú liečbu zvažovať, aby prínos prevážil riziká [32, s. 23 - 24].

Obrázok 13: Výsledky bezpečnosti TOF

	VALOR		OLE	safety
	Tofersen (n=72)	Placebo (n=36)	Tofersen (n=104)	Tofersen (n=147)
Number of participants with adverse event, n (%)				
Any event	69 (95.8)	34 (94.4)	103 (99.0)	146 (99.3)
CTCAE grade*				
Grade 1	25 (34.7)	15 (41.7)	12 (11.5)	17 (11.6)
Grade 2	32 (44.4)	15 (41.7)	43 (41.3)	64 (43.5)
Grade 3	10 (13.9)	4 (11.1)	25 (24.0)	36 (24.5)
Grade 4	N	N	5 (4.8)	7 (4.8)
Grade 5	N	N	18 (17.3)	22 (15.0)
Serious event	13 (18.1)	5 (13.9)	48 (46.2)	65 (44.2)
Events leading to drug withdrawal	N	N	23 (22.1)	30 (20.4)
Events leading to study withdrawal	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)
Events leading to drug interruption	3 (4.2)	0	22 (21.2)	28 (19.0)
Events leading to hospitalisation	13 (18.1)	4 (11.1)	41 (39.4)	55 (37.4)
Number of subjects who died	1 (1.4)	0	18 (17.3)	22 (15.0)
Number of participants with treatment-related adverse event, n (%)				
Any treatment-related event**	28 (38.9)	2 (5.6)	66 (63.5)	98 (66.7)
Events related to lumbar puncture**	58 (80.6)	29 (80.6)	87 (83.7)	126 (85.7)
Treatment-related serious event	N	N	7 (6.7)	10 (6.8)

Zdroj: [32, s. 19 - 20]

V štúdiu VALOR predčasne ukončilo liečbu TOF 8 pacientov (11 %). Dvaja pacienti ukončili liečbu z dôvodu AE, dvaja na základe odvolania súhlasu, jeden zomrel a traja pacienti z dôvodu progresie ochorenia. V skupine s PLA ukončili štúdiu traja účastníci (8 %); jeden kvôli odvolaniu súhlasu a dvaja kvôli progresii ochorenia. [32, s. 17]. V štúdiu VALOR zomrel 1 pacient (srdcové zlyhanie) v ramene TOF a v otvorenej fáze zomrelo 22 pacientov, najčastejšie na respiračné zlyhanie (13 pacientov). Úmrtia neboli vyhodnotené ako súvisiace s liečbou TOF [32].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

TOF je určený na intratekálne použitie pomocou lumbálnej punkcie. SPC nešpecifikuje, či je na podanie TOF potrebná hospitalizácia. Pred podaním TOF sa odporúča odobrať približne 10 ml CSF pomocou ihly na lumbálnu punkciu. Po podaní liečiva sa odporúča štandardná zdravotná starostlivosť po lumbálnej punkcii. Liečbu TOF má začať iba lekár so skúsenosťami s liečbou ALS. Liečivo majú podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s

vykonávaním lumbálnych punkcií alebo má podávanie prebiehať pod ich vedením. Podľa SPC sa liečba TOF má začať 3 nasycovacími dávkami podávanými v 14-dňových intervaloch a následne sa má podávať udržiavacia liečba každých 28 dní. Nutnosť pokračovania v liečbe je potrebné pravidelne prehodnocovať a posudzovať ju individuálne v závislosti od klinického obrazu pacienta a jeho odpovede na liečbu [21]. Podľa navrhovaného IO sa liečba môže indikovať a aplikovať na II. neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine.

Na doplňujúcu otázku, ktorú sme položili zástupcom centier uvedených v IO, nám 2 centrá odpovedali, že pre podanie TOF bude potrebná hospitalizácia, resp. že TOF sa bude podávať v rámci ústavnej starostlivosti. V 1 centre (II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave) by sa TOF podával cestou stacionára a hospitalizácia by bola potrebná v prípade prvej dávky u pacienta s komorbiditami.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Pri hodnotení internej validity štúdií VALOR/VALOR-OLE sme vychádzali z hodnotenia JNHB [32] a EMA [42].

Klinické štúdie VALOR/OLE

Internú validitu randomizovanej, dvojito zaslepenej, PLA kontrolovanej štúdie VALOR považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu kombinácie TOF+SOC voči PLA+SOC, ale je spojená s viacerými limitáciami.

V súlade s JNHB a EMA považujeme 28-týždňové trvanie štúdie za príliš krátke na dostatočné preukázanie klinického prínosu. Dáta pre ukazovateľ mortality (čas do smrti) sú nezrelé, vzhľadom na nízky počet udalostí nebolo možné dosiahnuť medián času do smrti. Proporcionalita rizík pre ukazovateľ čas do smrti nie je zachovaná. Odhad účinku TOF na progresiu ochorenia je založený na veľmi krátkom sledovaní v randomizovanej fáze štúdie VALOR a na malom počte udalostí v neskorších štádiách MiToS, rovnako ako na skutočnosti, že po 28. týždni už v ramene s PLA nezostali žiadni pacienti, keďže vo VALOR-OLE všetci prešli na TOF. V modelovaní sa predpokladá, že účinok tofersenu na spomalenie progresie je rovnaký vo všetkých štádiách MiToS, čo však nebolo empiricky preukázané [32, s. 3]. Podľa JNHB DR predpokladal pokles skóre ALSFRS-R o 24,7 bodu v ramene s PLA počas 28 týždňov, čo sa ukázalo ako výrazné nadhodnotenie – skutočný pozorovaný pokles bol 8,1 bodu. Táto predikcia viedla k vysokej neistote a nízkej štatistickej sile štúdie, ktorá tak nedokázala vyrovnáť heterogenitu priebehu ochorenia medzi pacientmi [32, s. 21]. Neistotu do výsledkov priniesla zároveň malá vzorka pacientov. Pacienti v štúdiách neboli sledovaní dostatočne dlho na to, aby sa účinnosť liečby potvrdila, čo prispieva k významnej neistote.

U pacientov liečených TOF bol pozorovaný pokles hladiny NfL v plazme, čo naznačuje potenciálne priaznivé zmeny na molekulárnej úrovni, napríklad zníženie axonálneho poškodenia a straty motorických neurónov, avšak dôkaz o klinickej významnosti tohto ukazovateľa je limitovaný. Podľa JNHB sa klinickí odborníci zhodli, že existuje určitý, hoci nie silný dôkaz, že pozorovaný pokles NfL u pacientov liečených TOF môže byť spojený s klinickým prínosom u pacientov s ALS spôsobenou mutáciou v géne *SOD1*. Ďalej má podľa odborníkov NfL potenciál slúžiť ako diagnostický aj prognostický biomarker pre ALS, pretože jeho hladiny zostávajú počas prirodzeného priebehu ochorenia relatívne stabilné, čo by znamenalo, že akékoľvek zmeny hladín NfL sa dajú pripísať účinku liečby. Napriek týmto náznakom však chýba dostatočne silný dôkaz, že zmeny hladín NfL spoľahlivo predpovedajú klinický prínos liečby. Navyše nie sú k dispozícii referenčné dáta, ktoré by určovali, aký konkrétny pokles hladín NfL v plazme by bol potrebný na to, aby sa dosiahol klinicky významný efekt u symptomatických pacientov s ALS [32, s. 21]. Hodnotenie dlhodobej účinnosti TOF je však obmedzené, pretože v otvorenej fáze štúdie boli všetci pacienti liečení TOF, čím došlo k strate kontrolnej skupiny a tým aj k obmedzeniu priameho porovnávania účinkov liečby [32, s. 22].

K DCO 02/2023 bolo nažive a pokračovalo v štúdiu 44 % pacientov v skupine s neskorším začiatkom liečby TOF a 61 % v skupine so skorším začiatkom liečby. Tieto údaje môžu naznačovať, že TOF má prínos v celkovom prežívaní oproti PLA. Kvôli chýbajúcemu kontrolnému ramenu s PLA v otvorenej fáze štúdie nie je možné s istotou určiť, či je toto predĺžené prežívanie spôsobené TOF alebo či ide o dôsledok rozdielného priebehu ochorenia medzi pacientmi [32, s. 22].

Väčšina pacientov v štúdií VALOR bolo liečených RIL, avšak nie sú k dispozícii analýzy porovnávajúce účinnosť TOF u pacientov liečených RIL a bez neho. Z tohto dôvodu nie je známe, či RIL ovplyvňuje účinok TOF, čo predstavuje neistotu [32, s. 22].

Účinnosť liečby TOF v kombinácii s SOC v dvojročnom sledovaní bola odhadnutá na základe analýz údajov zo štúdií VALOR/VALOR-OLE, upravených o prechod pacientov z PLA na aktívnu metódou RPSFTM a po započítaní hladín NfL. RPSFTM je štatistická metóda, ktorá sa používa v klinických štúdiách na odhad účinku liečby, ak pacienti prejdú z PLA na aktívnu liečbu počas štúdie. Metóda RPSFTM má viacero obmedzení. Predpokladá, že účinok liečby je rovnaký u všetkých pacientov, pôsobí okamžite a rovnakou mierou predlžuje prežívanie. Tieto predpoklady však môžu byť nerealistické. Vzhľadom na nízky počet udalostí a malú vzorku sú výsledky RPSFTM zaťažené neistotou. Použitie RPSFTM je podľa JNHB v tomto prípade najvhodnejšie, s čím sa stotožňujeme [32, s. 36].

Externá validita

Klinické štúdie VALOR/VALOR-OLE

Štúdiu VALOR považujeme za dostatočnú pre porovnanie TOF s SOC v kontexte externej validity.

Zmena skóre ALSFRS-R je považovaný za relevantný ukazovateľ progresie, avšak dôkaz pre klinickú významnosť ukazovateľa hladiny NfL v plazme je limitovaný.

V dôsledku exklúzy kritérií neboli do štúdie zahrnutí pacienti s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať TOF v klinickej praxi.

Pacienti v štúdií mali rôzne mutácie *SOD1* ALS, ktoré ovplyvňujú rýchlosť progresie ochorenia, čo môže mať vplyv na účinok liečby. Nie je možné presne určiť rozdelenie a počet pacientov s konkrétnymi mutáciami v štúdií ani v klinickej praxi na Slovensku. Táto neistota ovplyvňuje aplikovateľnosť výsledkov na slovenskú klinickú prax.

Rameno TOF je možné považovať za TOF + SOC a rameno PLA za SOC. V štúdií bola SOC podávaná pacientom v oboch ramenách. SOC sa v klinickej praxi môže podávať spolu s TOF, čo je v súlade so štúdiou. Najčastejšie sa SOC skladá z liečiva RIL a symptomatickej terapie. V štúdií bol 8 % pacientom v oboch ramenách podávaný edavarón. To nie je v súlade s klinickou praxou, nakoľko nie je na Slovensku registrovaný, kategorizovaný a podľa prieskumu DR a NIHO oslovených klinických odborníkov ani používaný. Neistota však nie je významná kvôli jeho nízkemu zastúpeniu.

Rozdelenie pacientov na skupinu rýchlo a pomaly progredujúcich sa javí ako zbytočné, nakoľko v klinickej praxi sa toto rozdelenie nepoužíva a bolo definované len pre účely štúdie. Výsledky účinnosti a bezpečnosti boli podobné v oboch skupinách.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia DR fázy 3 NCT04856982 (ATLAS), ktorej cieľom je charakterizovať bezpečnosť a účinnosť TOF v liečbe presymptomatických pacientov s mutáciou v *SOD1* a zvýšenou hodnotou neurofilamentov v plazme, ktorej ukončenie je očakávané v 08/2027 [43].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos TOF+SOC v porovnaní s SOC považujeme za preukázaný.

V štúdií VALOR bol komparátor SOC reprezentovaný PLA+SOC. Prínos liečby TOF+SOC oproti SOC považujeme v ukazovateľoch čas do smrti a zmena hladiny NfL v plazme za preukázaný a v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R za nepreukázaný. Prínos v kvalite života bol preukázaný na základe dotazníkov ALSAQ-5 a EQ-5D-

5L. V ramene s TOF bol v štúdií VALOR vyšší výskyt AE súvisiacich s liečbou, ako aj SAE v porovnaní s PLA. Kvalita dôkazu o účinnosti TOF+SOC voči SOC je nízka, čo považujeme za zdroj významnej neistoty.

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli čas do smrti považujeme za preukázaný. V štúdiách VALOR/VALOR-OLE pri dvojročnom sledovaní nebol dosiahnutý medián času do smrti. Dáta pre čas do smrti zo štúdií VALOR/VALOR-OLE sú nezrelé, čo považujeme za zdroj neistoty. Účinnosť liečby TOF+SOC v štúdiách VALOR/VALOR-OLE bola odhadnutá po úprave o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu metódou RPSFTM a po upravení o východiskové hladiny NfL. Bez úpravy o prechod medzi skupinami bol HR pre rameno s TOF 0,66 (95 % CI: 0,252 – 1,705; $p = 0,40$) a po úprave metódou RPSFTM bol HR pre rameno s TOF 0,12 (95 % CI: 0,0033 – 0,433; $p = 0,0012$).

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R považujeme za nepreukázaný. Zmena skóre ALSFRS-R v štúdií VALOR bola vyhodnotená iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov. Od východiskovej hodnoty do 28. týždňa došlo k poklesu o 6,98 bodu v skupine liečenej TOF a o 8,14 bodu v ramene s PLA, pričom rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,2 bodu (95 % CI: -3,2 až 5,5; $p = 0,97$). Rozdiel nebol štatisticky významný. V skupine pomaly progredujúcich pacientov došlo k poklesu o 1,33 bodu v skupine liečenej TOF a o 2,73 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,4 bodu (95 % CI: -1,1 až 3,9; $p = 0,27$; vyhodnotené *post-hoc*). Rozdiely neboli štatisticky významné. V ITT populácii (vyhodnotená *post-hoc*) došlo k poklesu o 4,1 bodu v skupine liečenej TOF a o 6,2 bodu v ramene s PLA. Rozdiel medzi skupinami predstavoval 2,1 bodu (95 % CI: -0,3 až 4,5; $p = 0,50$). Rozdiely neboli štatisticky významné.

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v laboratórnom ukazovateli zmena hladiny NfL v plazme považujeme za preukázaný. Zároveň je však dôkaz o klinickej významnosti tohto ukazovateľa limitovaný. V štúdií VALOR sa v ramene s TOF zaznamenal pokles hladiny NfL v plazme. Pomery geometrických priemerov upravených voči východiskovej hodnote v štúdií VALOR nasledovné:

- Populácia rýchlo progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,4; rameno s PLA = 1,20. Rozdiel medzi ramenami bol 0,33 (95 % CI: 0,25 – 0,45; $p < 0,0001$).
- Populácia pomaly progredujúcich pacientov, rameno s TOF = 0,5; rameno s PLA = 0,95. Rozdiel medzi ramenami bol 0,52 (95 % CI: 0,43 – 0,63; $p < 0,0001$).
- Populácia ITT, rameno s TOF = 0,45; rameno s PLA = 1,12. Rozdiel medzi ramenami bol 0,40 (95 % CI: 0,33 – 0,49; $p < 0,0001$).

Prínos liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC v kvalite života považujeme za preukázaný. V randomizovanej fáze mali pacienti v ramene s TOF vyššiu kvalitu života ako v ramene s PLA bez ohľadu na stav progresie. Výsledky na základe dotazníkov ALSAQ-5 a EQ-5D-5L boli štatisticky významné, výsledky na základe FSS boli štatisticky nevýznamné.

Bezpečnosť liečby TOF+SOC v porovnaní s PLA+SOC považujeme na základe komparatívnych výsledkov štúdie VALOR za podobnú. Akékoľvek AE sa vyskytli v štúdiách VALOR/VALOR-OLE u 99,3 % pacientov. Najčastejšie AE boli spojené s lumbálnou punkciou. Klinickí odborníci pre JNHB uviedli, že opakované punkcie na mesačnej báze môžu byť zbytočne zaťažujúce najmä pre pacientov s pomalou progresiou alebo v pokročilom štádiu ochorenia. V pokročilých štádiách ochorenia preto odporúčajú liečbu zvažovať, aby prínos prevážil riziká [32, s. 23 - 24].

V štúdií VALOR malo akúkoľvek AE 69 (95,8 %) pacientov v ramene TOF a 34 (94,4 %) pacientov v ramene PLA. Akákoľvek SAE sa vyskytla u 13 (18,1 %) pacientov v ramene TOF a u 5 (13,9 %) pacientov v ramene PLA. V štúdií VALOR zomrel 1 pacient (srdcové zlyhanie) v ramene TOF a žiadny pacient v ramene PLA.

Predložené výsledky sú zaťažené viacerými zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je krátke trvanie randomizovanej fázy štúdie VALOR. K neistote prispievajú nezrelé dáta pre ukazovateľ čas do smrti a tiež nízky počet pacientov v štúdií. Neistota vyplýva z úpravy dát o prechod pacientov z PLA na aktívnu liečbu (tzv. treatment switch) metódou RPSFTM v otvorenej fáze štúdie. Ďalšia neistota vyplýva z limitovaného dôkazu o tom, že zmena koncentrácie NfL v plazme predpovedá klinicky významnú zmenu v celkovom prežívaní pacientov. Neistotu vyvoláva absencia dôkazu vplyvu RIL na TOF. Napriek tomu, že približne 60 % pacientov v oboch ramenách štúdie dostávalo aj RIL, neboli vykonané žiadne analýzy porovnávajúce tieto podskupiny. Z tohto dôvodu nie je možné určiť, či a ako RIL ovplyvňuje účinnosť liečby TOF. Externú validitu štúdie VALOR/VALOR-OLE znižujú exklúzne kritériá, ktoré nezaradili do štúdie pacientov s komorbiditami, o ktorých sa predpokladá, že budú dostávať TOF v klinickej praxi a analýza niektorých ukazovateľov iba v skupine rýchlo progredujúcich pacientov. Rozdelenie pacientov na skupinu rýchlo a pomaly

progredujúcich sa javí ako zbytočné, nakoľko v klinickej praxi sa toto rozdelenie nepoužíva a bolo definované len pre účely štúdie.

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. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Liek Qalsody pri požadovanej výške úhrady 22 392,61 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol TOF+SOC ICUR vo výške ■■■ €/ QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 226,5-tisíc €/ QALY.

DR si na liek Qalsody žiada uplatniť výnimku zo splnenia podmienky nákladovej efektívnosti. Túto podmienku nepovažujeme za splnenú (viac v časti 7.4). Maximálna úhrada za balenie lieku Qalsody v základnom scenári DR môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo by zodpovedalo zľave ■■■ % voči maximálnej výške úhrady 22 392,61 €. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TOF+SOC ICUR voči SOC vo výške 2,55 mil. €/ QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. TOF + SOC dosahuje klinický prínos voči SOC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby liek Qalsody bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 22 392,61 €.

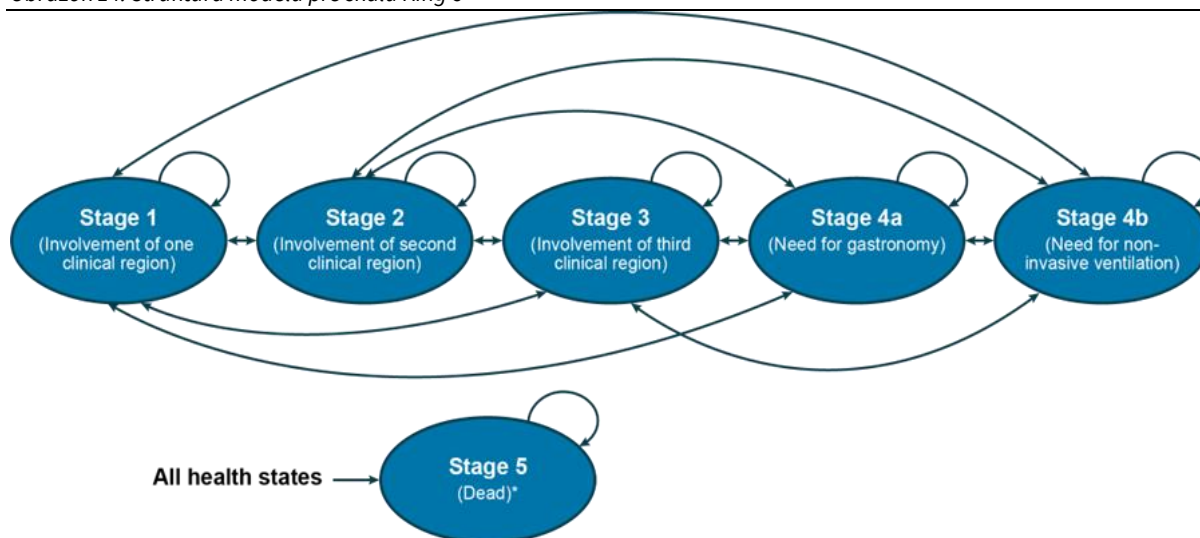
Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je nízka kvalita klinických dát a porušenie proporcionality rizík pri KM krivkách času do smrti. Pri vyhodnotení neistoty nepredpokladáme, že by bola pri podaní TOF potrebná hospitalizácia.

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

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markovov ekonomický model. Farmako-ekonomický model (FEM) rozlišuje 6 stavov, z ktorých 5 sú stavy podľa klasifikačného systému King's (štádium 1, štádium 2, štádium 3, štádium 4a, štádium 4b) a smrť. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 14). Model obsahuje komparátor SOC (RIL). Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 100 rokov (t. j. 51 rokov) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Obrázok 14: Štruktúra modelu pre škálu King's



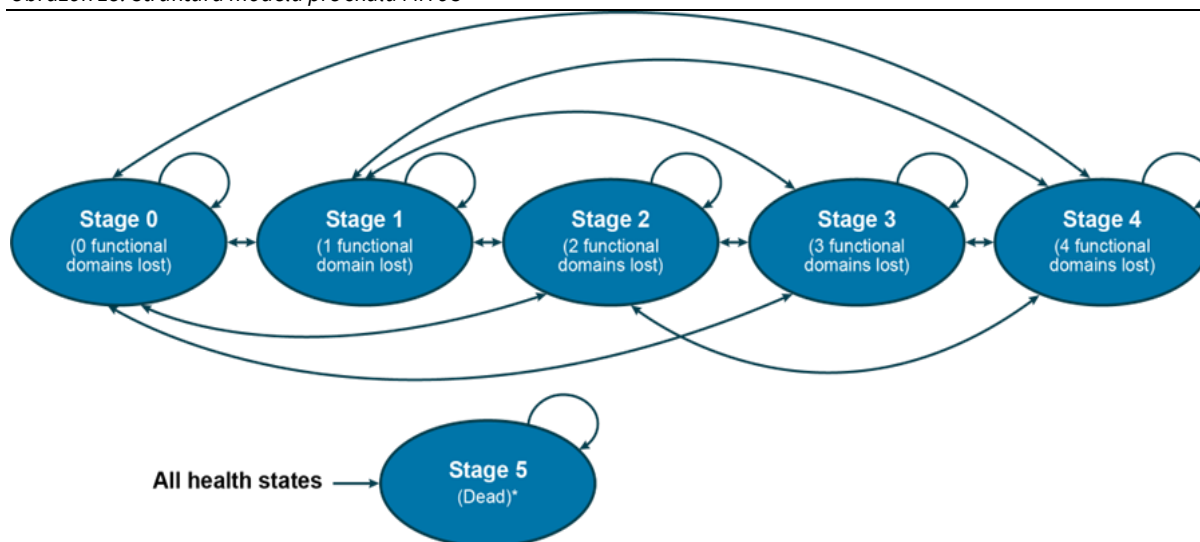
Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu. Markovov model, avšak so skorším DCO z 2022, bol hodnotený aj v JNHB [32].
- **Akceptujeme** zvolený komparátor SOC (RIL). DR považoval za SOC pre účely modelovania len RIL a nezpracoval symptomatickú liečbu. Nastavenie akceptujeme, nakoľko očakávame zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Akceptujeme** 5 % ročnú diskontáciu na náklady aj prínosy, nakoľko použitá výška diskontnej sadzby je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Akceptujeme** dĺžku cyklu 28 dní.
- **Akceptujeme** celoživotný časový horizont.
- **Neakceptujeme** rozdelenie stavov podľa klasifikačného systému King's, preferujeme použitie škály MiToS. DR považuje obe klasifikácie za rovnocenné z hľadiska modelovania. JNHB hodnotil model s rozdelením stavov podľa MiToS [32]. Vnímame rovnocennosť oboch systémov. Systém MiToS preferujeme z dôvodu vyššej presnosti v neskorších štádiách. Zároveň sa odborníčka A v doplňujúcej otázke vyjadrila k pravidlám ukončenia liečby v MiToS škále. Schéma modelu pre škálu MiToS sa nachádza nižšie (Obrázok 15). Táto zmena zvyšuje ICUR o 220-tisíc €/QALY. Toto nastavenie vnáša do hodnotenia pozitívnu neistotu z pohľadu vplyvu na ICUR.
- **Neakceptujeme** aplikovanie korekcie na polovicu cyklu. Spôsob výpočtu považujeme za nesprávny (korekcia sa uplatňuje až od druhého cyklu). Zároveň TOF tvorí väčšinu nákladov a podáva sa na začiatku cyklu. Korekciu na polovicu cyklu sme preto vypli, aj keď pre 28-dňový cyklus by bolo jej zapracovanie adekvátne. Táto zmena znižuje ICUR o 0,2-tisíc €/QALY.

Obrázok 15: Štruktúra modelu pre škálu MiToS



Zdroj: [1]

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Prínos TOF+SOC v porovnaní s SOC vychádza z dát štúdie VALOR a jej predĺženej otvorenej časti OLE. Pacienti v štúdiu VALOR boli sledovaní 28 týždňov. DR v žiadosti predložil výsledky zo štúdie VALOR-OLE z DCO, pri ktorom boli všetci pacienti sledovaní aspoň 2 roky (104 týždňov). Medián sledovania bol 3,4 roka [32]. Účinnosť liečby TOF+SOC je modelovaná relatívne voči SOC prostredníctvom prepočtu založeného na relatívnom spomalení progresie ochorenia a znížení rizika úmrtia. Dáta pre rameno SOC vychádzajú z databázy PRO-ACT [44]. V predloženom FEM pacienti zotrvávajú na liečbe TOF+SOC podľa krivky času do ukončenia liečby (ToT, z angl. time on treatment) vychádzajúcej zo štúdie VALOR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. K modelovanej účinnosti sa vyjadrujeme samostatne v časti 5.2.4 a k modelovaniu ToT v časti 5.2.7.

5.2.3 Populácia

Počiatkový vek v modeli je nastavený na 49,1 roka (VALOR). Model pracuje s podielom žien 42,6 % v súlade so štúdiou VALOR. Vzhľadom na fixné dávkovanie TOF a RIL (v súlade s príslušnými SPC) priemerná hmotnosť a plocha povrchu tela pacientov nie sú relevantné a model s nimi ani nepracuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**.

5.2.4 Klinická účinnosť

Prechodové pravdepodobnosti

Pacienti vstupujú do modelu podľa rozdelenia stavov na začiatku štúdie VALOR. Počas každého cyklu môžu zostať v aktuálnom stave alebo sa presunúť do iného stavu na základe prechodových pravdepodobností odvodených z databázy PRO-ACT [44]. Rozdelenie pacientov vstupujúcich do modelu sa nachádza nižšie (Tabuľka 4).

Model predpokladá, že pre pacientov v ramene TOF platia prvých 12 týždňov (Assessment Point) prechodové pravdepodobnosti podľa SOC. Od tohto bodu pravdepodobnosti prechodu ostávajú nemenné počas celej doby trvania liečby. Pravdepodobnosti prechodu v ramene SOC medzi stavmi sú uvedené v nižšie (Tabuľka 5, Tabuľka 6).

Prechodové pravdepodobnosti v ramene s intervenciou sú odvodené na základe ramena s komparátorom SOC pomocou pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR). Model zahŕňa korekciu prežívania pre populáciu pacientov s ALS s mutáciou v géne *SOD1*, ktorá má v porovnaní so všeobecnou populáciou ALS kratšie očakávané prežívanie na základe retrospektívnej observačnej štúdie Opie-Martin *et al.* (2022) [45]. Zavedenie korekcie vychádza z relatívneho rizika mortality HR = 1,3 (*SOD1* ALS vs. ALS). Jednotlivé HR sa nachádzajú nižšie (Tabuľka 7).

DR v modeli nepočíta s limitáciou všeobecnou mortalitou vzhľadom na krátke prežívanie pacientov.

DR nemodeluje klinickú účinnosť následnej liečby, po ukončení liečby TOF pacienti prechádzajú na SOC, v ktorej zotrvávajú do konca života.

Tabuľka 4: Východiskové rozdelenie pacientov v predloženom FEM

Štádium King's	1	2	3	4a	4b
% pacientov	26,9	39,8	23,1	0,9	9,3
Štádium MiToS	0	1	2	3	4
% pacientov	75,0	21,3	2,8	0,9	0,0

Tabuľka 5: Prechodové pravdepodobnosti SOC v predloženom FEM pre škálu King's

Prechod stavu	Prechod do					
	1	2	3	4a	4b	Smrť
1	0,8315	0,1152	0,0324	0,0084	0,0108	0,0017
2	0,0345	0,8148	0,1128	0,0091	0,0228	0,0060
3	0,0040	0,0425	0,8754	0,0184	0,0421	0,0177
4a	0,0000	0,0013	0,0145	0,9282	0,0421	0,0139
4b	0,0000	0,0013	0,0142	0,0115	0,9243	0,0487

Tabuľka 6: Prechodové pravdepodobnosti SOC v predloženom FEM pre škálu MiToS

Prechod stavu	Prechod do					
	0	1	2	3	4	Smrť
0	0,905	0,078	0,012	0,002	0,000	0,002
1	0,030	0,872	0,066	0,013	0,003	0,016
2	0,004	0,054	0,816	0,058	0,021	0,047
3	0,000	0,008	0,041	0,775	0,092	0,084
4	0,000	0,001	0,006	0,032	0,856	0,106

Tabuľka 7: Relatívne riziká a účinnosť liečby

HR	Stredná hodnota	95% CI
<i>SOD1</i> -ALS vs. ALS	1,3	1,2-1,4
MiToS škála		
TOF vs. SOC (progresia)		
TOF vs. SOC (mortalita)	0,12	0,02-0,72
King's škála		
TOF vs. SOC (progresia)		
TOF vs. SOC (mortalita)	0,12	0,02-0,72

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania prechodových pravdepodobností **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** s neistotou prínos v mortalite. Viac k neistote v časti 4.6.4.
- **Akceptujeme** oneskorený účinok liečby (12 týždňov) vzhľadom na súlad s klinickými dátami (viac v časti 4.3).
- **Akceptujeme** HR = 1,3 (*SOD1* ALS vs. ALS). JNHB vo svojom hodnotení neuznalo HR = 1,3 vzhľadom na to, že v klinickej praxi v severských krajinách sa vyskytujú najčastejšie konkrétne *SOD1* mutácie, ktoré spomaľujú progresiu ochorenia. Nakoľko nevieme určiť, aké je zloženie mutácií variantov *SOD1* ALS na Slovensku, hodnotu HR = 1,3 akceptujeme s pozitívnou neistotou.

- **Neakceptujeme** prínos v progresii ochorenia. Klinické dáta nepreukázali štatisticky významný prínos v ukazovateli zmena skóre ALSFRS-R, ktorý hodnotí progresiu ochorenia. Aj keď pozorovaný pokles hladiny NfL v plazme naznačuje potenciálne priaznivé zmeny na molekulárnej úrovni, dôkaz o klinickej významnosti tohto ukazovateľa je limitovaný. HR pre progresiu ochorenia sme nastavili na 1. Toto nastavenie považujeme ju za pozitívnu neistotu. Táto zmena zvyšuje ICUR o 12-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie kalibrácie dlhodobého modelovania na údaje z databázy PRO-ACT. Pri extrapolácii nad rámec 12 mesiacov model pôvodne podhodnocuje progresiu ochorenia aj mortalitu. Pre účely hodnotenia JNHB preto boli prechodové pravdepodobnosti dodatočne kalibrované tak, aby lepšie odrážali dlhodobé výsledky pozorované v databáze PRO-ACT [32, s. 28]. V predložennom modeli od DR však táto kalibrácia nebola zahrnutá, hoci model takúto možnosť obsahuje. Zahrnutie dodatočnej kalibrácie zvyšuje ICUR o 113-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** s neistotou nezahrnutie limitácie všeobecnou mortalitou. V pôvodnom modeli predložennom DR by nezahrnutie tejto limitácie nebolo akceptovateľné. V súčasnom NIHO nastavení modelu však tento prístup akceptujeme. Neočakávame významný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos TOF + SOC časom nevypadá vzhľadom na krátke prežívanie pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s neistotou. Neistota tohto nastavenia je znížená modelovaným krátkodobým prežívaním pacientov.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Boli použité údaje podľa Moore *et al.* [46], ktoré podľa DR najlogickjšie klesajú so závažnosťou ochorenia a boli získané na najväčšej vzorke pacientov. Utility boli mapované podľa EQ-5D-5L. Použité hodnoty utilít sa nachádzajú nižšie (Tabuľka 8).

Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu AE boli prebrané z NICE hodnotenia TA767 [47]. Použité hodnoty disutilít sa nachádzajú nižšie v tabuľke (Tabuľka 9).

DR zakomponoval do modelu znižovanie hodnoty kvality života z dôvodu rastúceho veku pomocou vzorca podľa z Hernández Alava *et al.* (2022, [48]).

Tabuľka 8: Použité hodnoty utilít

Štádium	King's		MiToS	
	DR	NIHO	DR	NIHO
1 (King's)/0 (MiToS)	0,76	■	0,71	■
2 (King's)/1 (MiToS)	0,60	■	0,48	■
3 (King's)/2 (MiToS)	0,53	■	0,36	■
4a (King's)/3 (MiToS)	0,56	■	0,33	■
4b (King's)/4 (MiToS)	0,50	■	0,25	■

*prepočítaná hodnota na základe priemeru stavov 2 a 4 (MiToS) alebo 3 a 4b (King's)

Zdroj:[1, 46]

Tabuľka 9: Použité hodnoty disutilít

AE	Pravdepodobnosť na cyklus		Náklady	Dekrement užitočnosti
	TOF	SOC		
Bolesť končatín a chrbta	0,074	0,035	1 899 €	-0,0072
Radikulitída	0,002	0	1 768 €	-0,0072
Myelitída	0,004	0	5 799 €	-0,0072
Aseptická meningitída	0,002	0	5 306 €	-0,0072
Papilodém	0,004	0	2 362 €	-0,0072
Náklady	188 €	67 €		
Dekrement užitočnosti	-0,00062	-0,00025		

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** hodnoty utilít podľa Moore *et al.* [46], preferujeme použitie utilít zo štúdie VALOR. Moore *et al.* [46] síce pracoval s väčšou vzorkou (595 pacientov), avšak pacienti mali bližšie nešpecifikované choroby motorických neurónov, nie je známe, koľko pacientov malo ALS s mutáciou v géne *SOD1*. Použitie utilít zo štúdie preferoval aj JNHB [32, s. 39].
 - Zároveň sme upravili hodnotu utility v predposlednom stave (stav 4a podľa škály King's a 3 podľa MiToS), aby logickejšie klesala so závažnosťou ochorenia. Táto zmena spolu s predchádzajúcou zmenou zvyšuje ICUR o 403-tisíc €/QALY.
- Opravili sme výpočet disutilít z dôvodu AE v modeli v ramene intervencie aj komparátora. Znižovanie hodnoty kvality života z dôvodu rastúceho veku bolo správne započítané len v stave 1. V ostatných stavoch sa táto hodnota ťahala z pokračujúcich stĺpcov, ktoré neboli relevantné. Započítanie zníženia utility z dôvodu rastúceho veku sme aplikovali do každého stavu. Táto zmena zvyšuje ICUR o 16-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** znížovanie hodnoty kvality života z dôvodu rastúceho veku pomocou vzorca podľa Hernández Alava *et al.* (2022, [49]).

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do modelu zapracoval SAE zo štúdie VALOR. Disutility boli prevzaté z hodnotení NICE (NICE TA767). Predpokladaná dĺžka trvania SAE bola nastavená na 7 dní.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR nezahŕňa všetky AE, ale neočakávame veľký vplyv na výsledok. K použitým disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

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

V predloženom FEM podľa DR bolo aplikované prerušenie liečby TOF 1,02 %/cyklus odvodené na základe štúdie VALOR [1, 32 s. 42]. Pacienti, ktorí ukončia liečbu TOF+SOC, prechádzajú na liečbu SOC a pokračujú v nej bez prerušenia až do smrti. V modeli sa dá pracovať s tzv. stopping rule, s ktorým však DR nepočítal.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nastavenie podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme** prerušenie liečby TOF 1,02 %/cyklus.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie ukončenie liečby u pacientov v pokročilom stave, tzv. stopping rule. Klinickí odborníci pre JNHB uviedli, že opakované punkcie na mesačnej báze môžu byť zbytočne zaťažujúce najmä pre pacientov s pomalou progresiou alebo v pokročilom štádiu ochorenia. V pokročilých štádiách ochorenia preto odporúčajú zvažovať pokračovanie liečby, aby prínos prevážil riziká [32, s. 23 - 24]. Odborníčka A oslovená NIHO uviedla, že liečbu TOF je vhodné podávať pacientom dovtedy, kým z liečby profitujú a majú adekvátnu kvalitu života. Odborníčka A uviedla, že predlžovanie prežívania pacientov

v štádiu 4 podľa MiToS škály by nebolo vhodné. Aplikovali sme preto stopping rule od posledného štádia. Táto zmena zvyšuje ICUR o 788-tisíc €/QALY.

Náklady na intervenciu a komparátory

DR použil náklady na balenia RIL podľa zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 02/2025. DR v modelovaní nezahrnul náklady na RIL v ramene TOF + SOC počas liečby TOF. DR neráta s nákladmi na symptomatickú liečbu ani v jednom ramene.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Do ramena TOF + SOC sme zahrnuli náklady na RIL aj počas liečby TOF. Táto zmena zvyšuje ICUR o 3,2-tisíc €/QALY. Ostatné nastavenia akceptujeme.

Náklady na následnú liečbu

Podľa DR je následná liečba SOC. DR modeluje náklady na RIL, avšak nie na symptomatickú terapiu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa v prípade i.v. podania vyhadzujú. DR neaplikoval náklady na nespotrebovanú časť balenia pri RIL, ktoré sa užívajú perorálne.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Liečivo RIL sa podáva v oboch ramenách, takže predpokladáme, že zapracovanie nákladov na nespotrebovanú časť balenia RIL by malo zanedbateľný vplyv na ICUR.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na manažment zdravotných stavov a AE použil aktuálnu databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**.

- **Neakceptujeme** náklady na lumbálnu punkciu a intratekálne podanie TOF. Náklady modelované DR považujeme za nízke a nie kompletne. Predpokladáme, že TOF sa bude podávať formou stacionára (pri ambulantnom podaní), čo nie je zohľadnené v modeli. Priemerné náklady (229,73 €) na intratekálne podanie pacientom vo veku nad 18 rokov sme preto prevzali z NIHO hodnotenia č.29B [50, s. 53]. Táto zmena zvyšuje ICUR o 7,9-tisíc €/QALY. Zároveň pri nákladoch za podanie neuvažujeme nad potenciálnymi nákladmi za hospitalizáciu.
 - TOF je určený na intratekálne použitie pomocou lumbálnej punkcie. SPC bližšie neurčuje, či je potrebná hospitalizácia pre podanie liečiva alebo sa podáva ambulantne (formou stacionára). Po podaní liečiva sa odporúča štandardná zdravotná starostlivosť po lumbálnej punkcii. Podľa navrhovaného IO sa liečba môže indikovať a aplikovať na II. neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. Na doplňujúcu otázku, ktorú sme položili zástupcom centier uvedených v IO, nám 2 centrá odpovedali, že pre podanie TOF bude potrebná hospitalizácia, resp. že TOF sa bude podávať v rámci ústavnej starostlivosti. V 1 centre (II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave) by sa TOF podával cestou stacionára a hospitalizácia by bola indikovaná v prípade prvej dávky u pacienta s komorbiditami.
 - Vzhľadom na neistotu ohľadom počtu prípadov, kedy bude liek TOF podávaný v rámci hospitalizácie, sme hodnotenie TOF vykonali bez zohľadnenia hospitalizačných nákladov. Napriek tomu však považujeme za potrebné upozorniť, [REDACTED]

- **Akceptujeme** jednorazové náklady na stavy, ktoré DR počíta z cyklu, v ktorom je maximum pacientov. Preferovali by sme započítavanie nákladov na stavy z pacientov vstupujúcich do konkrétneho stavu, avšak neočakávame veľký vplyv na výsledok.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

DR predložil ekonomický model pripravený v Exceli, kde sa výsledok prepočítava priamo, bez použitia makier. Excel obsahuje aj makrá, ale tie nie sú potrebné na výpočet ICUR. Excel tiež obsahuje veľa hárkov s porovnaniami, ktoré sú v našom kontexte irelevantné. Všeobecne zmeny v nastaveniach fungujú rýchlo a prepočet trvá niekoľko sekúnd. Celkovo hodnotíme model ako dizajnovu prehľadný a užívateľsky zrozumiteľný. Neidentifikovali sme závažnejšie problémy vo fungovaní modelu ani vo FER.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

V základnom scenári DR navrhuje maximálnu úhradu ZP za balenie lieku Qalsody 100 mg injekčný roztok, intratekálne použitie, sol inj 1x15 ml/100 mg (liek.inj.skl.) pre predmetnú indikáciu vo výške 22 392,61 €/balenie. Liek Qalsody nie je pri navrhovanej úhrade v základnom scenári nákladovo efektívny voči SOC s ICUR ■■■ €/QALY. Prahová hodnota pre porovnanie s SOC je 226 506 €/QALY.

DR si na liek Qalsody žiada uplatniť výnimku zo splnenia podmienky nákladovej efektívnosti. Túto podmienku nepovažujeme za splnenú (viac v časti 7.4). Maximálna úhrada za balenie lieku Qalsody v základnom scenári DR môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo by zodpovedalo zľave ■■■ % voči maximálnej výške úhrady 22 392,61 €.

Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	TOF+SOC	SOC
Roky života (nediskontované)	6,519	2,567
QALY		
King's Stage 1	■	■
King's Stage 2	■	■
King's Stage 3	■	■
King's Stage 4a	■	■
King's Stage 4b	■	■
Zníženie kvôli AE	■	■
Spolu	■	■
Náklady (€)		
King's Stage 1	■	■
King's Stage 2	■	■
King's Stage 3	■	■
King's Stage 4a	■	■
King's Stage 4b	■	■
Náklady na lieky	■	■
Náklady na podanie	■	■
Náklady na monitoring	■	■
Náklady na AE	■	■
Spolu náklady	■	■
TOF+SOC vs.		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
ICUR (€/QALY)	-	■
Prahová hodnota (€/QALY)¹⁰	-	226 506

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Vypnutie prínosu v progresii ochorenia (-1,02 mil. €/QALY).
- Použitie utilít zo štúdie VALOR s korekciou hodnoty utilít v predposlednom stave (-824-tisíc €/QALY).
- Použitie škály MiToS namiesto King's (-212-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie stopping rule (-85-tisíc €/QALY).
- Oprava výpočtu disutilít z dôvodu AE v modeli (-85-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie nákladov na RIL v ramene TOF + SOC (-8,9-tisíc €/QALY).
- Vypnutie korekcie na polovicu cyklu (+1,2-tisíc €/QALY).
- Zahrnutie kalibrácie (+822-tisíc €/QALY).

¹⁰ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TOF+SOC ICUR voči SOC vo výške 2,55 mil. €/QALY, pričom prahová hodnota je 68-tisíc €/QALY. TOF+SOC dosahuje klinický prínos voči SOC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Aby bol liek Qalsody nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 22 392,61 €.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	TOF+SOC	SOC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
MiToS Stage 0	■■■	■■■
MiToS Stage 1	■■■	■■■
MiToS Stage 2	■■■	■■■
MiToS Stage 3	■■■	■■■
MiToS Stage 4	■■■	■■■
Zníženie kvôli AE	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady (€)		
MiToS Stage 0	■■■	■■■
MiToS Stage 1	■■■	■■■
MiToS Stage 2	■■■	■■■
MiToS Stage 3	■■■	■■■
MiToS Stage 4	■■■	■■■
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na monitoring	■■■	■■■
Náklady na AE	■■■	■■■
Spolu náklady	■■■	■■■
TOF+SOC vs.		
Inkrementálne QALY	-	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■
ICUR (€/QALY)	-	2 550 335
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 952

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

5.4. 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 prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu, výlučne za predpokladu správne odhadnutých nákladov na podanie podľa NIHO hodnotenia č. 29B [51, s. 53] (viac sa vyjadrujeme o vplyve potenciálnych nákladov na hospitalizáciu pri podaní TOF za bodmi nižšie). To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z:

- Kvality klinického dôkazu a modelovaného prínosu v mortalite. Prínos liečby TOF v oblasti celkového prežívania bol vyjadrený nízkym HR, čo poukazuje na nemenný vplyv na mortalitu v priebehu sledovaného obdobia. Avšak proporionalita rizík KM kriviek času do smrti bola porušená, čo naznačuje, že HR medzi ramenom intervencie a komparátora sa v čase mení a spochybňuje to interpretáciu výsledného HR.
- Nezahrnutie waning efektu.

Zdroje pozitívnej neistoty:

- Konzervatívne nastavenie klasifikačného systému podľa škály MiToS.
- Modelované horšie prežívanie u pacientov s SOD1 ALS na základe HR = 1,3 (SOD1 ALS vs. ALS).
- Nezahrnutie prínosu v progresii v nastavení NIHO.

Preto považujeme za dôležité, aby bol spôsob podania a súvisiace náklady jasne špecifikované a zohľadnené v rozhodovacom procese.

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. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za TOF v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2024 – 2029. Kategorizáciu lieku Qalsody predpokladá od 1.1.2026. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch a po 12-mesačných obdobiach.

Na odvodenie počtu pacientov využíva DR údaje o populácii SR za rok 2023 [52] a hodnoty prevalencie a incidencie sú odvodené na základe prieskumu InovaHealth, ktorý DR predložil cez verejnú zónu portálu kategorizácie a literatúry [53, 54, 55]. Ako prevalenciu ALS používa DR hodnotu 6,22/100 000 a ročnú incidenciu 2,31/100 000 pacientov. Dáta podľa DR evidujú 3 pacientov na Slovensku vhodných na liečbu v súčasnosti. Podiel pacientov s familiárnou, sporadickou formou ALS, ako aj s SOD1 mutáciou DR prevzal z literatúry. DR predpokladá familiárnu formu ALS u 5 % všetkých pacientov a sporadickú u 95 % pacientov. Mutáciu v géne SOD1 DR predpokladá u 14,3 % prípadov familiárnej formy a u 1,2 % prípadov sporadickej formy.

DR predpokladá penetráciu trhu 100 %. DR nepredpokladá rast počtu pacientov s ALS. Výpočet prevalentných a incidentných pacientov podľa DR uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Odvodenie počtu pacientov podľa DR

riadok	Údaj	Počet/podiel	Zdroj
a	Počet obyvateľov SR	5 426 740	[52]
b	ALS prevalencia	6,22/100 000	[54, 55]
c	ALS Incidencia	2,31/100 000	[54, 55]
d = a*b	Počet prevalentných pacientov s ALS na Slovensku spolu	337,5	DR, prepočet
e = a*c	Počet incidentných pacientov s ALS na Slovensku spolu	125,4	DR, prepočet
f	Podiel pacientov s familiárnou formou ALS	5 %	[55]
g	Podiel pacientov so sporadickou formou ALS	95 %	[55]
h = d*f	Počet prevalentných pacientov s familiárnou formou ALS na Slovensku	16,9	DR, prepočet
i = d*g	Počet prevalentných pacientov so sporadickou formou ALS na Slovensku	320,2	DR, prepočet
j = e*f	Počet incidentných pacientov s familiárnou formou ALS na Slovensku	6,3	DR, prepočet
k = e*g	Počet incidentných pacientov so sporadickou formou ALS na Slovensku	118,9	DR, prepočet
l	Podiel pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS)	14,3 %	[55]
m	Podiel pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	1,2 %	[55]
n = h*l	Počet prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS) na Slovensku	2,41	DR, prepočet
o = i*m	Podiel prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	3,84	DR, prepočet
p = j*l	Počet incidentných pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS) na Slovensku	0,90	DR, prepočet
q = k*m	Podiel incidentných pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	1,43	DR, prepočet
r = n+o	Počet prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou na Slovensku spolu	6,25	DR, prepočet
s = p+q	Počet incidentných pacientov s SOD1 mutáciou na Slovensku spolu	2,32	DR, prepočet

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

DR pri analýze dopadu na rozpočet rozdelil patientsku populáciu nasledovne: Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL a Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.). V tomto prípade DR považoval prevalentných ALS pacientov s *SOD1* mutáciou za PSVL a počet incidentných pacientov v každom nasledujúcom roku za PBVL. V nastavení DR sa PSVL počíta z počtu týchto pacientov na začiatku projektovaného obdobia.

Tabuľka 14: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov podľa DR

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov	37-48 mesiacov	49-60 mesiacov
PSVL	6				
Penetrácia pre PSVL	100 %	-	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu z PSVL	6	-	-	-	-
PBVL	2	2	2	2	2
Penetrácia PBVL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu z PBVL	2	2	2	2	2
Celkový počet pacientov nabiehajúci na liečbu TOF + SOC	9	2	2	2	2

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2026 – 2030. DR predpokladá vstup TOF do ZKL od 01/2026, tým pádom sú plávajúce roky zhodné s kalendárnymi.

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok analýzy	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	9	2	2	2	2
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Náklady na TOF pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie)	2 354 333 €	2 345 606 €	2 582 119 €	2 772 864 €	2 928 324 €
Náklady na SOC	■	■	■	■	■
Náklady na TOF + SOC pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie TOF)	■	■	■	■	■
Náklady na komparátora (SOC)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie)	■	■	■	■	■

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu, ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie údajov o počte obyvateľov SR za rok 2023. Údaje sme aktualizovali na novšie, k 31. 12. 2024.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Qalsody do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 1.1.2026.
- **Akceptujeme** použité údaje o prevalencii a ročnej incidencii.
- **Akceptujeme** použité údaje o podieloch pacientov s familiárnou a sporadickou formou ALS, ako aj s podielom pacientov s mutáciou v géne *SOD1*.
- **Akceptujeme** použitú penetráciu (100 %).
- **Neakceptujeme** nastavenie ToT kriviek TOF a SOC, upravili sme ich v súlade s NIHO nastavením vo FEM (časť 5.2.7).

Tabuľka 16: Odvodenie počtu pacientov podľa NIHO

riadok	Údaj	Počet/podiel	Zdroj
a	Počet obyvateľov SR	5 419 451	[52]
b	ALS prevalencia	6,22/ 100000	[54, 55]
c	ALS Incidencia	2,31/ 100000	[54, 55]
d = a*b	Počet prevalentných pacientov s ALS na Slovensku spolu	339	prepočet
e = a*c	Počet incidentných pacientov s ALS na Slovensku spolu	126	prepočet
f	Podiel pacientov s familiárnou formou ALS	5 %	[55]
g	Podiel pacientov so sporadickou formou ALS	95 %	[55]
h = d*f	Počet prevalentných pacientov s familiárnou formou ALS na Slovensku	16,9	prepočet
i = d*g	Počet prevalentných pacientov so sporadickou formou ALS na Slovensku	320,2	prepočet
j = e*f	Počet incidentných pacientov s familiárnou formou ALS na Slovensku	6,3	prepočet
k = e*g	Počet incidentných pacientov so sporadickou formou ALS na Slovensku	118,9	prepočet
l	Podiel pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS)	14,3 %	[55]
m	Podiel pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	1,2 %	[55]
n = h*l	Počet prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS) na Slovensku	2,41	prepočet
o = i*m	Podiel prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	3,84	prepočet
p = j*l	Počet incidentných pacientov s SOD1 mutáciou (familiárna forma ALS) na Slovensku	0,90	prepočet
q = k*m	Podiel incidentných pacientov s SOD1 mutáciou (sporadická forma ALS)	1,43	prepočet
r = n+o	Počet prevalentných pacientov s SOD1 mutáciou na Slovensku spolu	6,25	prepočet
s = p+q	Počet incidentných pacientov s SOD1 mutáciou na Slovensku spolu	2,32	prepočet

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

Tabuľka 17: Penetrácia a počet začínajúcich pacientov podľa NIHO

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov	37-48 mesiacov	49-60 mesiacov
PSVL	6				
Penetrácia pre PSQL	100 %	-	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu z PSQL	6	-	-	-	-
PBVL	2	2	2	2	2
Penetrácia PBVL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu z PBVL	2	2	2	2	2
Celkový počet pacientov nabíhajúcich na liečbu TOF + SOC	9	2	2	2	2

Pri spätnom prepočte môžu vzniknúť odchýlky v dôsledku zaokrúhľovania

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

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za TOF v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a použitých predpokladoch pri výpočte cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené nižšie (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

Rok analýzy	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	9	2	2	2	2
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TOF pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TOF pri navrhovanej úhrade (■■■ €/balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na SOC	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TOF + SOC pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie TOF)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TOF + SOC pri navrhovanej úhrade (■■■ €/balenie TOF)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na komparátor (SOC)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (22 392,61 €/balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade (■■■ €/balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
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 vplýva 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?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukázali prínos TOF+SOC oproti SOC, avšak dôkazy sú zaťažené vysokou neistotou, medzi ktorú patrí napríklad malá vzorka pacientov a krátke trvanie randomizovanej fázy štúdie VALOR/OLE. U pacientov liečených TOF bol pozorovaný pokles hladiny NfL v plazme, čo naznačuje potenciálne priaznivé zmeny na molekulárnej úrovni, avšak dôkaz o klinickej významnosti tohto ukazovateľa je limitovaný.

Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie TOF [32, 42]. Avšak AE spojené s lumbálnou punkciou boli časté. Klinickí odborníci pre JNHB uviedli, že opakované punkcie na mesačnej báze môžu byť zbytočne zaťažujúce najmä pre pacientov s pomalou progresiou alebo v pokročilom štádiu ochorenia. V pokročilých štádiách ochorenia preto odporúčajú liečbu zvažovať, aby prínos prevážil riziká [32, s. 23 - 24]. Odborníčka A oslovená NIHO uviedla, že liečbu TOF je vhodné podávať pacientom dovtedy, kým z liečby profitujú a

majú adekvátnu kvalitu života. Napriek týmto obavám štúdie VALOR/OLE neobsahovali jasne definované pravidlá na prerušenie liečby. Pacienti by však mali byť dôkladne sledovaní a liečba by sa v záverečných fázach ochorenia podľa klinických odborníkov pre JNHB, ako aj podľa odborníčky oslovenej NIHO nemala podávať.

Prínos liečby bol preukázaný v mortalite a v poklese hladiny NfL v plazme, avšak nebol jednoznačne preukázaný vplyv na progresiu ochorenia. To môže vyvolať otázku, nakoľko je eticky opodstatnené nasadzovať a hradiť vysoko nákladnú liečbu, ktorá môže predĺžiť život, ale zároveň nezlepšuje kvalitu života (a potenciálne predlžuje obdobie ťažkého postihnutia).

Výzvou zostáva aj zabezpečenie rovnosti v prístupe k novým terapiám, keďže populácia potenciálne vhodných pacientov na liečbu je úzka spomedzi pacientov s ALS.

Odborníci zdôraznili potenciálny prínos v implementácii liečby s TOF, avšak aj nízku vzorku pacientov vhodných pre túto liečbu (pacienti s mutáciou v géne *SOD1*).

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa odborníčky A TOF predstavuje pre pacienta s ALS s potvrdenou mutáciou v *SOD 1* géne jedinou možnosť, ako spomaliť priebeh ochorenia, zachovať čo najdlhšie sebestačnosť pacienta vrátane jeho motorických, rečových, prehltacích a respiračných funkcií. Zároveň predstavuje možnosť oddialenia nutnosti celodennej opatrovateľskej starostlivosti, zavedenia perkutánnej endoskopickej gastrostómie (PEG), ventilačnej podpory, kašľacieho asistenta a rečového asistenta, čo má významný dopad nielen na osobný a pracovný život pacienta, ale významne zasahuje do osobného a pracovného života všetkých členov rodiny.

Odborník B uviedol, že by uvítal implementáciu liečiva. Problém vidí v neimplementovaní liečiva, čo by prinieslo etické problémy, nakoľko sa odoprie prístup k liečbe zastavujúcej progresiu ochorenia a tým zachraňujúcej život u ľudí so smrteľným a inak neliečiteľným ochorením.

Klinické údaje preukázali prínos v prežívaní u pacientov s ALS, avšak bez dôkazu o spomalení progresie. Je dôležité poukázať na rozpor medzi očakávaniami odborníkov a reálnym dopadom liečby – predĺženie života môže zároveň znamenať predĺženie obdobia závislosti a potreby intenzívnej starostlivosti.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie TOF ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Odborníčka A uviedla, že TOF podáva neurológ intratekálne za prísne aseptických podmienok a dodržania doporučeného postupu. Následne je pacient sledovaný pre možný rozvoj AEs. Vyžaduje sa opakovaná aplikácia lieku intratekálne každých 4 – 6 týždňov. Liek sa má podávať na klinickom pracovisku, ktoré má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s ALS.

Odborníčka A uviedla, že sa TOF podáva v ústavnej starostlivosti.

Odborník B potvrdil, že administrácia hodnoteného liečiva spadá do kompetencie neurológ erudovaný v realizácii lumbálnych punkcií, podáva sa intratekálne, pravdepodobne cestou stacionára.

Na doplňujúcu otázku, ktorú sme položili zástupcom centier uvedených v IO, nám 2 centrá odpovedali, že pre podanie TOF bude potrebná hospitalizácia, resp. že TOF sa bude podávať v rámci ústavnej starostlivosti. V 1 centre (II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave) by sa TOF podával cestou stacionára a hospitalizácia by bola potrebná v prípade prvej dávky u pacienta s komorbiditami.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu IO sa hradená liečba sa môže indikovať a aplikovať na II. Neurologickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice L.

Pasteura v Košiciach a na Neurologickej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborníci potvrdili, že liečivo by mal predpisovať neurológ na špecializovanom klinickom pracovisku so skúsenosťou s intratekálnou aplikáciou liekov, s liečbou a starostlivosťou o pacientov s ALS.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia Belasý motýľ uviedla, že v ich prieskume má skúsenosť s liečivom jeden pacient v rámci klinickej štúdie. Pacient liečbu toleruje veľmi dobre. Pociťuje spomalenie progresie ochorenia a odbremenenie rodiny od starostlivosti. Za dôležitý prínos liečby pacienti považujú situáciu, kedy sa progresia ochorenia spomalí do znesiteľného štádia, v ktorom môže pacient žiť relatívne samostatne a bezbolestne.

Ďalej pacienti uviedli, že situácia, v ktorej sa nachádzajú spolu s ich rodinami, je veľmi náročná. Na rýchly priebeh ochorenia nie je pripravený ani zdravotný ani sociálny systém. V čase diagnostikovania ochorenia majú pacienti rozvinuté vážne zdravotné problémy. V priebehu krátkeho času sú odkázaní na starostlivosť iných a pomôcky a príspevky na starostlivosť. Ocítajú sa v situácii, že dlho čakajú na vyjadrenie inštitúcií, či im uhradia pomôcky, kvôli dlhším čakacím lehotám, ktoré nezohľadňujú akútnosť situácie. Zároveň očakávajú, že sa účinkom lieku zníži záťaž rodinných príslušníkov, ktorí budú môcť byť dlhšie pracovne a spoločensky aktívni. Tento dopad má mať priamy súvis aj s rozsahom finančných prostriedkov, ktoré nebudú musieť byť vynakladané v takom objeme ako bez lieku, napríklad príspevky na starostlivosť, rôzne pomôcky a náhrady príjmu.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Pacienti v prieskume pacientskej organizácie Belasý Motýľ uvádzajú, že je pre nich nedostupná fyzioterapia, ktorá dokáže zmierniť bolesti, ktoré pociťujú. Služby fyzioterapie si pacienti musia platiť z vlastných zdrojov, súkromne hľadajú fyzioterapeutov, ktorí by prišli k nim domov, pretože v neskorších štádiách choroby sú presuny mimo domu nemožné alebo neúnosne komplikované. Zároveň uvádzajú, že pre nich je nedostupná aj kúpeľná liečba. Spomínajú zlú situáciu s prístupnosťou psychologической podpory pre pacientov aj rodiny. Nemajú dostatočné finančné zdroje, aby si platili psychologické služby, pričom tie sú veľmi žiadúce, aby sa mohli vyrovnáť so situáciou, v ktorej sa v dôsledku ALS ocitli. Neexistencia účinnej liečby veľmi zasahuje psychické zdravie, sú depresívni a úzkostní. Z vyjadrení organizácie Belasý Motýľ vyplýva aj to, že sa pacienti domnievajú, že nedostatok informácií o konkrétnej mutácii ALS môže spôsobiť, že nebudú odosielaní na genetické vyšetrenie a nedostanú sa k novej liečbe.

Vzhľadom na dostupnosť 3 centier na Slovensku, ktoré budú môcť v prípade zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) indikovať v zmysle IO liečbu TOF, možno predpokladať záťaž na pacientov a ich blízky na dochádzanie do centier.

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

Pacienti podľa organizácie Belasý Motýľ očakávajú od liečiva uchovanie dlhšej schopnosti zostať pracovne aktívnym človekom, oddialiť vznik invalidity a odkázanosti na pomoc inej osoby, čo by významne ovplyvnilo kvalitu života nielen nich, ale aj ich blízkej rodiny.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Liek sa má podávať na klinickom pracovisku, ktoré má skúsenosť s manažmentom pacientov s ALS. Pacient by mal dostať informácie relevantné k spôsobu podania liečiva (lumbálna punkcia), ako aj všetky relevantné informácie súvisiace s liečivom, prípadnými AE a jeho zdravotným stavom.

Podľa pacientskej organizácie Belasý Motýľ sa pacienti stretávajú s neinformovanosťou zdravotných pracovníkov. Nemajú dostatok informácií o ochorení a postupe choroby. Zdôrazňujú nedostatok podpory a informácií pri riešení ich zdravotných ťažkostí. Zároveň organizácia podotkla, že je potrebné edukovať o liečbe aj lekárov prvého

kontakty, neurológov v rajónoch, ktorí majú v starostlivosti pacientov s ALS, vzhľadom na to, že je málo špecialistov, ktorí toto ochorenie poznajú natoľko, aby dostali pacienti podstatné a pravdivé informácie.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

TOF je indikovaný dospelým pacientom. TOF nebol skúmaný u tehotných a dojčiacich žien. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti užívania TOF počas tehotenstva a laktácie. Počas štúdie museli všetky ženy vo fertilnom veku súhlasiť s používaním účinnej antikoncepcie počas celého trvania štúdie a päť mesiacov po podaní poslednej dávky liečiva. U zvierat neboli pozorované nepriaznivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Bezpečnosť a účinnosť TOF nebola stanovená pri deťoch a dospievajúcich. EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TOF vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri ALS. Starší pacienti (65 rokov a viac) boli zastúpení v štúdiách v nízkom počte a hoci sa nezistili významné rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti, zvýšená citlivosť nie je vylúčená. Pacientom s pokročilým ochorením alebo zníženou mobilitou môže byť vzhľadom na ich stav pravidelné intratekálne podanie lieku technicky alebo fyzicky náročné [21].

7.4. Právne aspekty

DR žiada pre liek Qalsody uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011. Podmienky nepovažujeme za splnené.

Za splnené považujeme podmienky:

- písmeno a) Liek Qalsody je liekom na ojedinelé ochorenie – Európska komisia mu pridela status orphan [20].
- písmeno c) bod 1 – Momentálne nie je dostupná iná medicínska intervencia v indikácii liečby ALS súvisiacou s mutáciou v géne *SOD1*.

Za nespĺnenú považujeme podmienku:

- písmeno c) bod 2 – Hlavná štúdia dokazujúca účinnosť TOF je štúdia VALOR a jej predĺžená fáza VALOR-OLE.

Primárny ukazovateľ z klinickej štúdie s vplyvom na kvalitu života:

Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdi VALOR, ktorý má zároveň vplyv na kvalitu života, bola zmena skóre ALSFRS-R vyhodnotená však iba v skupine rýchlo progresujúcich pacientov. Navyše pozorovaný rozdiel nebol štatisticky významný, preto nie je možné konštatovať, že pozorovaný rozdiel je preukázaný. Od východiskovej hodnoty do 28. týždňa došlo k poklesu o 6,98 bodu v skupine liečenej TOF a o 8,14 bodu v ramene s PLA, pričom rozdiel medzi skupinami predstavoval 1,2 bodu (95 % CI: -3,2 až 5,5; $p = 0,97$).

V predĺženej fáze štúdie VALOR, vo VALOR-OLE, bola zmena skóre ALSFRS-R sekundárnym ukazovateľom. Z tohto dôvodu nie sú splnené požiadavky podľa § 7 ods. 5 písm. c) bod 2 zákona č. 363/2011, čo sa týka požiadavky na primárny ukazovateľ. Zároveň VALOR-OLE neposkytuje porovnanie komparatívnej účinnosti TOF a SOC, nakoľko všetci pacienti sú liečení TOF. Navyše pozorovaný rozdiel (4.3.2 Obrázok 9) medzi pacientmi, ktorí začali s liečbou TOF neskôr, a tými, ktorí dostávali TOF od začiatku sledovania vo VALOR, **nebol štatisticky významný**, preto nie je možné konštatovať, že pozorovaný rozdiel je preukázaný.

Stredná doba (medián) celkového prežívania:

DR preukazuje splnenie tejto podmienky podľa bodu písmena c) bod 2 na základe:

- redukcie rizika úmrtia na úrovni 88 % na základe HR získaného po analýze 2-ročných výsledkov VALOR/VALOR-OLE s využitím metódy RPSFTM zohľadňujúcej prechod pacientov z ramena SOC na TOF vo VALOR-OLE (HR = 0,12 (95 % CI: 0,0033 – 0,433; $p = 0,0012$),
- výsledkov analýzy nákladovej efektívnosti,
- redukcie hladiny neurofilamentov v plazme.

Podľa zákona sa má splnenie podmienky v súvislosti s prínosom v celkovom prežívaní hodnotiť na základe rozdielu mediánových hodnôt intervencie a komparátora pozorovaných v klinických

štúdiách. Nie je preto zo strany DR odôvodnené preukazovať splnenie podmienky na základe výsledkov analýzy nákladovej efektívnosti, laboratórneho ukazovateľa ani podľa získaného HR.

Dáta pre čas do smrti z VALOR/VALOR-OLE sú nezrelé. Podľa výsledkov VALOR a VALOR-OLE pri dvojročnom sledovaní nebol dosiahnutý medián času do smrti a to ani po úprave o treatment switching použitím metódy RPSFTM (Obrázok 8).

Splnenie podmienok podľa písmen b), d) a e) je na posúdení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Autori

Ing. Jana Juráková, PhD.
Mgr. Zuzana Katona, PhD.
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Mgr. Filip Tomek
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: JJ je prvou autorkou hodnotenia; ZK viedla a FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); IP viedol a LŠ supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.
	Odborník B:	MUDr. Ivan Martinka, PhD.
	Odborníčka C:	prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN (mailová komunikácia)
	Odborník D:	MUDr. Marek Krivošík (mailová komunikácia)

Pacientske organizácie: Belasý motýľ o. z.: Andrea Madunová

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juráková J., Katona Z., Piovarči I., Tomek F., Šeliga L.: Liečivo tofersen (Qalsody) na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1. Štandardné hodnotenie lieku číslo L162; 2025; 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 formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Qalsody a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 36318 – typ A1N – Qalsody (tofersen). Dostupné v 04/2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36318>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny
- [2] UpToDate: Elman L., McCluskey L., Quinn C. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. Dostupné v 04/2025 z <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease>
- [3] UpToDate. Elman L., McCluskey L. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. Dostupné v 04/2025 z: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease>
- [4] Chandoga J, Jungová P, Kolečková K, Petrovič R, Štofko J. The molecular genetic and biochemical aspects of neurogenetic disorders (Diseases caused by molecular genetic pathology of structural constituents of nervous system - part 1). *Neurol. praxi*. 2013;14(3):209.
- [5] Ambler Z. Amyotrofická laterálna skleróza. *Neurol. praxi*. 2006;7(1):9-12.
- [6] Berdyński, M., Misza, P., Safranow, K., Andersen, P. M., Morita, M., Filipek, S., Żekanowski, C., & Kuźma-Kozakiewicz, M. (2022). SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. In *Scientific Reports* (Vol. 12, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03891-8>
- [7] MKCH 10 (10. Revízia); Kapitola VI. Choroby nervového systému. Dostupné v 04/2025 z <https://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/MKCH-10-Revizia.aspx>
- [8] Cepková, J., Kopal, A., Ungermann, L., & Ehler, E. (2020). Diferenciálna diagnostika amyotrofické laterálnej sklerózy. *Neurologie pro praxi*, 21(5), 384-389
- [9] Chiò, A., Hammond, E. R., Mora, G., Bonito, V., & Filippini, G. (2013). Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. In *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (Vol. 86, Issue 1, pp. 38–44). BMJ. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306589>
- [10] Roche, J. C., Rojas-Garcia, R., Scott, K. M., Scotton, W., Ellis, C. E., Burman, R., Wijesekera, L., Turner, M. R., Leigh, P. N., Shaw, C. E., & Al-Chalabi, A. (2012). A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. In *Brain* (Vol. 135, Issue 3, pp. 847–852). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/brain/awr351>
- [11] Castrillo-Viguera, C., Grasso, D. L., Simpson, E., Shefner, J., & Cudkowicz, M. E. (2010). Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. In *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (Vol. 11, Issues 1–2, pp. 178–180). Informa UK Limited. <https://doi.org/10.3109/17482960903093710>
- [12] Lee, M., & McCambridge, A. (2018). Clinimetrics: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-R). In *Journal of Physiotherapy* (Vol. 64, Issue 4, pp. 269–270). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.07.005>
- [13] Jana Stříhalková: Ergoterapie u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. Bakalářská práce, Praha, 2021. Dostupné v 04/2025 z <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/126684/130302106.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [14] The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS). Dostupné v 04/2025 z https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-07/PMandR_ALSRatingScale033111.pdf
- [15] ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R). Dostupné v 04/2025 z <https://www.alspathways.com/wp-content/themes/alspathways/assets/pdf/ALS-Functional-Rating-Scale-Revised-Guide.pdf>
- [16] P. Van Damme, A. Al-Chalabi, P. M. Andersen, A. Chiò, P. Couratier, M. De Carvalho, O. Hardiman, M. Kuźma-Kozakiewicz, A. Ludolph, C. J. McDermott, et al., *Euro J of Neurology* 2024, 31, DOI 10.1111/ene.16264.
- [17] Inova Health: Údaje o manažmente zdravotnej starostlivosti v klinickej praxi na Slovensku u dospelých pacientov s ALS Dostupné prostredníctvom verejnej zóny portálu kategorizácie MZ SR
- [18] Saini, A., & Chawla, P. A. (2023). Breaking barriers with tofersen: Enhancing therapeutic opportunities in amyotrophic lateral sclerosis. In *European Journal of Neurology* (Vol. 31, Issue 2). Wiley. <https://doi.org/10.1111/ene.16140>
- [19] EMA, Qalsody, dostupné v 04/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>

- [20] EMA, EU/3/16/1732 - orphan designation for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Dostupné v 04/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1732>
- [21] EMA, Qalsody, súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné v 04/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/qalsody-epar-product-information_sk.pdf
- [22] NICE. Tofersen for treating amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 gene mutations [ID3767]. Dostupné v 06/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10062>
- [23] ŠÚKL. Riluzol. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné v 04/2025 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00768838.pdf>
- [24] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (nczisk.sk); dostupné v 10/2024; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [25] ClinicalTrials.gov. An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BII067 (Tofersen) in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (VALOR (Part C)). Dostupné v 04/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02623699?term=NCT02623699>
- [26] ClinicalTrials.gov. Long-Term Evaluation of BII067 (Tofersen). Dostupné v 04/2025 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070119>
- [27] Miller, T. M., Cudkowicz, M. E., Genge, A., Shaw, P. J., Sobue, G., Bucelli, R. C., Chiò, A., Van Damme, P., Ludolph, A. C., Glass, J. D., Andrews, J. A., Babu, S., Benatar, M., McDermott, C. J., Cochrane, T., Chary, S., Chew, S., Zhu, H., Wu, F., ... Fradette, S. (2022). Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. In New England Journal of Medicine (Vol. 387, Issue 12, pp. 1099–1110). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204705>
- [28] Everett, W. H., & Bucelli, R. C. (2024). Tofersen for SOD1 ALS. In Neurodegenerative Disease Management (Vol. 14, Issue 5, pp. 149–160). Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/17582024.2024.2402216>
- [29] Qalsody: Clinical study information: Study design. Dostupné v 04/2025 z <https://www.qalsodyhcp.com/en-us/home/clinical-study-information/study-design.html>
- [30] Rank Preserving Structural Failure Time Models. Dostupné v 06/2025 z <https://cran.r-project.org/web/packages/trtswitch/vignettes/rpsftm.html>
- [31] Phase 1/2/3 Study of BII067 in Adults with ALS. Study protocol. Dostupné v 06/2025 z https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/99/NCT02623699/Prot_000.pdf
- [32] Joint Nordic HTA-Bodies Health Technology assessment report. Qalsody (tofersen). Publikované 17.01.2025. Dostupné v 06/2025 z <https://jnhtabodies.org/media/rvolmbow/jnhb-report-tofersen-qalsody.pdf>
- [33] Lu, C.-H., Macdonald-Wallis, C., Gray, E., Pearce, N., Petzold, A., Norgren, N., Giovannoni, G., Fratta, P., Sidle, K., Fish, M., Orrell, R., Howard, R., Talbot, K., Greensmith, L., Kuhle, J., Turner, M. R., & Malaspina, A. (2015). Neurofilament light chain. Neurology, 84(22), 2247–2257. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001642>
- [34] Benatar, M., Wu, J., Andersen, P. M., Bucelli, R. C., Andrews, J. A., Otto, M., Farahany, N. A., Harrington, E. A., Chen, W., Mitchell, A. A., Ferguson, T., Chew, S., Gedney, L., Oakley, S., Heo, J., Chary, S., Fanning, L., Graham, D., Sun, P., ... Fradette, S. (2022). Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. Neurotherapeutics, 19(4), 1248–1258. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01237-4>
- [35] Tortelli, R., Ruggieri, M., Cortese, R., D'Errico, E., Capozzo, R., Leo, A., Mastrapasqua, M., Zoccolella, S., Leante, R., Livrea, P., Logroscino, G., & Simone, I. L. (2012). Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression. European Journal of Neurology, 19(12), 1561–1567. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03777.x>
- [36] Thompson, A. G., Gray, E., Verber, N., Bobeva, Y., Lombardi, V., Shepherd, S. R., Yildiz, O., Feneberg, E., Farrimond, L., Dharmadasa, T., Gray, P., Edmond, E. C., Scaber, J., Gagliardi, D., Kirby, J., Jenkins, T. M., Fratta, P., McDermott, C. J., Manohar, S. G., ... Turner, M. R. (2022). Multicentre appraisal of amyotrophic lateral sclerosis biofluid biomarkers shows primacy of blood neurofilament light chain. Brain Communications, 4(1). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac029>
- [37] Sun, Q., Zhao, X., Li, S., Yang, F., Wang, H., Cui, F., & Huang, X. (2020). CSF Neurofilament Light Chain Elevation Predicts ALS Severity and Progression. Frontiers in Neurology, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00919>
- [38] Gotqb-Janowska, M., Honczarenko, K., & Stankiewicz, J. (2010). Usefulness of the ALSAQ-5 scale in evaluation of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 44(6), 560–566. [https://doi.org/10.1016/s0028-3843\(14\)60153-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3843(14)60153-5)

- [39] ALSAQ-5 questionnaire. Dostupné v 06/2025 z https://innovation.ox.ac.uk/wp-content/uploads/2014/09/FINAL_ALSAQ-5_English_UK-SAMPLE.pdf
- [40] Fatigue Severity Scale (FSS). Dostupné v 06/2025 z [https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Fatigue%20Severity%20Scale%20\(FSS\).pdf](https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Fatigue%20Severity%20Scale%20(FSS).pdf)
- [41] Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Fanning L, Gambino G, Garafalo S, Nestorov I, Graham D, Inra J, Sun P, Lin L, McNeill M, Fradette S: Two-Year Results From the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults With SOD1-ALS. 2023. Poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny portálu kategorizácie MZ.
- [42] EMA CHMP Assessment report Qalsody. Procedure No. EMEA/H/C/005493/0000. 2024. Dostupné v 06/2025 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qalsody-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [43] ClinicalTrials.gov: A Study of BILB067 (Tofersen) Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation (ATLAS). Dostupné v 06/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04856982>
- [44] Thakore, N. J., Lapin, B. R., Kinzy, T. G., & Pioro, E. P. (2018). Deconstructing progression of amyotrophic lateral sclerosis in stages: a Markov modeling approach. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19(7–8), 483–494. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1484925>
- [45] Opie-Martin, S., Iacoangeli, A., Topp, S. D., Abel, O., Mayl, K., Mehta, P. R., Shatunov, A., Fogh, I., Bowles, H., Limbachiya, N., Spargo, T. P., Al-Khleifat, A., Williams, K. L., Jockel-Balsarotti, J., Bali, T., Self, W., Henden, L., Nicholson, G. A., Ticozzi, N., ... Shaw, C. E. (2022). The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34620-y>
- [46] Moore, A., Young, C. A., & Hughes, D. A. (2019). Health Utilities and Costs for Motor Neurone Disease. *Value in Health*, 22(11), 1257–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.05.011>
- [47] NICE. Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostupné v 07/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta767>
- [48] Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. NICE DSU report. 2022. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/DSU_Age_based_utility_-_Final_for_website.pdf. Accessed 24 October 2022
- [49] Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. NICE DSU report. 2022. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/DSU_Age_based_utility_-_Final_for_website.pdf. Accessed 24 October 2022
- [50] Majercikova Z., Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 29/B; 2023; Bratislava: NIHO
- [51] Majercikova Z., Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo onasemnogén abeparvovek (Zolgensma) na liečbu presymptomatických pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* až do 3 kópií génu *SMN2*. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 29/B; 2023; Bratislava: NIHO
- [52] DATAcube. Prehľad pohybu obyvateľstva - SR-oblasť-kraj-okres, m-v (štvrtročne), Stav obyvateľstva k 31.12.2023 [om7104qr]
- [53] InovaHealth. Údaje o manažmente zdravotnej starostlivosti v klinickej praxi na Slovensku u dospelých pacientov s ALS. Dostupné cez verejnú zónu portálu kategorizácie
- [54] Brown, C. A., Lally, C., Kupelian, V., & Flanders, W. D. (2021). Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. *Neuroepidemiology*, 55(5), 342–353. <https://doi.org/10.1159/000516752>
- [55] Longinetti, E., & Fang, F. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current Opinion in Neurology*, 32(5), 771–776. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000730>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka A

Liečivo tofersen na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	Monika Turčanová Koprušáková
Názov organizácie	Neurologická klinika JLF UK a UNM Martin
Pracovná pozícia	neuroológ
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 (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Spomalenie progresie ochorenia, zachovanie motorických, prehĺtacích, rečových a dýchacích funkcií a sebestačnosti pacienta, čo najdlhší možný čas, meranie progresie ochorenia pomocou škál – ALSFRS-R, meranie hladiny neurofilament v sére – pokles hladiny NfL v sére po nastavení na liečbu a sledovanie v čase 2. Spomalenie progresie ochorenia, pokles hladín NfL v sére

	3. Jednoznačne áno, čím skôr sa liečba nasadí, tým lepšia kvalita života pacienta a spomalenie progresie ochorenia
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 4-5 2. U všetkých pacientov bol zaznamenaný pokles Nfl v sére, čo odzrkadľuje efekt liečby bez ohľadu na typ mutácie v SOD1 géne. Vzhľadom k tomu je liek vhodný pre všetkých pacientov s potvrdenou mutáciou v SOD1 géne.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Po vylúčení iných ochorení (tzv. ALS-mimics), na základe splnenia klinických a elektrofyziologických kritérií postihnúť horného a dolného motoneurónu (revidované El Escorial kritériá, Gold Coast kritériá a EMG nálezov aktívnej denervácie a chronickej prestavby motorickej jednotky podľa Awaji Shima) a progresie v čase. 2. Jediný liek schválený na liečbu všetkých foriem ALS je riluzol. Spomaľuje progresiu ochorenia a oddiaľuje nutnosť ventilačnej podpory o niekoľko mesiacov. 3. Nie 4. Okrem riluzolu a tofersenu (ktorý je indikovaný pri potvrdennej mutácii v SOD1 géne) nie je známa žiadna iná terapia, ktorá by ovplyvnila priebeh ochorenia ALS.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liek sa má podávať na klinickom pracovisku, ktoré má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s ALS, ev. SMA Liek podáva lekár - neurológ, intratekálne, za prísne aseptických podmienok a dodržania doporučeného postupu. Následne je pacient sledovaný pre možný rozvoj nežiadúcich účinkov. Vyžaduje sa opakovaná aplikácia lieku intratekálne á 4-6 týždňov
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Liek tofersen predstavuje pre pacienta s ALS s potvrdenou mutáciou vSOD1 géne jedinou možnosť, ako spomaliť priebeh ochorenia, zachovať čo najdlhšie sebestačnosť pacienta, jeho motorické, rečové, prehĺtanie a respiračné funkcie. Oddialiť nutnosť celodennej opatrovateľskej 24h starostlivosti, zavedenia PEG, ventilačnej podpory, kašľacieho asistenta, rečového asistenta, čo má významný dopad nielen na osobný a pracovný život pacienta, ale významne zasahuje do osobného a pracovného života všetkých členov rodiny.

G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Neurológ na špecializovanom klinickom pracovisku, so skúsenosťou s intratekálnou aplikáciou liekov, s liečbou a starostlivosťou o pacientov s ALS resp. SMA
Doplňujúce otázky	
Podáva sa liečivo tofersen (TOF) v rámci ambulantnej alebo ústavnej starostlivosti? V prípade obidvoch spôsobov podania, prosím, uveďte aj približné percento ich zastúpenia.	Ústavná starostlivosť
Čo je štandardom liečby (SOC), tzn. aké liečivá/terapie sa používajú v súčasnej klinickej praxi v predmetnej indikácii?	Jediný dostupný liek je riluzol, podáva sa p.o.
Očakávate, že sa v prípade kategorizácie TOF bude TOF pridávať k SOC alebo ju nahradí?	Bude sa pridávať k štandardnej terapii, iný mechanizmus pôsobenia, lepší benefit pre pacienta
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Liek tofersen je jednoznačne efektívny a indikovaný pre pacientov s ALS s potvrdenou mutáciou v SOD1 géne • Výrazne zlepšuje kvalitu života pacientov s ALS, tým, že spomaľuje progresiu ochorenia a zachováva sebestačnosť pacienta • Liek sa má podávať na klinickom pracovisku, ktoré má skúsenosť s manažmentom pacientov s ALS resp. SMA	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

V rámci konzultácie ohľadom klinickej praxe sme oslovili odborníčku A aj prostredníctvom mailovej komunikácie s nasledovnými doplňujúcimi otázkami:

Dátum poslania 02.07.2025: 1. Dokedy by sa podávala pacientovi liečba tofersenom? Bude sa rozhodovať o ukončení liečby v pokročilých štádiách? Ak áno, pri ktorom štádiu podľa kritérií MiToS/King's by sa liečba už nepodávala? 2. V rámci vstupu do hodnotenia ste uviedli, že liek Qalsody sa bude podávať v rámci ústavnej starostlivosti. Očakávate, že tento liek bude podávaný iba pacientom s dlhodobou hospitalizáciou, alebo bude pacient hospitalizovaný iba za účelom podania lieku? 3. Je v súčasnosti bežnou praxou vykonávanie genetického testovania na identifikáciu mutácií v géne superoxiddismutázy 1?
Dátum odpovede 03.07.2025: 1. Liečbu tofersenom je vhodné podávať pacientom dovtedy, kým z liečby profitujú a majú adekvátnu kvalitu života. Akékoľvek predlžovanie prežívania pacientov s ALS, ktorí sú imobilní, ležiaci, nekomunikujúci a vyžadujúci ventilačnú podporu, by nebolo vhodné (MiToS stage 4). Nakoľko sa uvedené škály začali používať len recentne a u nás v podmienkach SR zatiaľ neboli uvedené do klin. praxe nie je možné sa spoľahlivo vyjadriť, aký stupeň by už nebol vhodný na podávanie terapie. 2. Liek Qalsody nevyžaduje dlhodobú hospitalizáciu. Ide skor o 1-2 dňovú hospitalizáciu, kedy sa pacient prijme, odoberie sa mu krv a urobia potrebné vyšetrenia pred plánovanou lumbálnou punkciou a následnou aplikáciou lieku intratekálne. Pokiaľ sa pacient po aplikácii cíti dobre, a nemá postpunkčné prejavy, môže byť demitovaný. 3. Genetické testovanie na identifikáciu mutácie v SOD1 géne je indikované u všetkých pacientov s ALS a v súčasnosti ide o štandardné a dostupné vyšetrenie u všetkých pacientov s ALS.

Dátum poslania 03.07.2025: Aký DRG kód by bol vykazovaný pri takejto hospitalizácii, určenej výlučne na podanie lieku Qalsody?
Dátum odpovede 04.07.2025: DRG bol vykázaný B85D

Vstup klinického odborníka B

Liečivo tofersen na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxidismutázy 1.

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás	
Vaše meno	MUDr. Ivan Martinka, PhD
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Neurologická klinika
Pracovná pozícia	neuroológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Za relevantný klinický ukazovateľ považujem zastavenie progresie ochorenia klinického stavu a ťažkostí pacienta 2. Zastavenie progresie vyjadrené stabilným počtom bodom v rôznych klinických škálach hodnotiacich ALS (napr. ALSAQ 40, DYALS alebo ALSFRS) 3. Jednoznačne

predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Pacientov je minimálne množstvo, zatiaľ máme zachytených na Slovensku asi 3 pacientov s mutáciou v SOD 1 géne 2. Liečivo je vhodné len pre tú podskupinu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerozou, ktorí majú mutáciu v SOD1 géne
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nad rámec SPC nie sú žiadne indikácie
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Pacient s ťažkosťami prichádza obvykle k neurológovi. V typických prípadoch podozrenie na ALS vzniká už na základe klinického vyšetrenia anamnézy, často býva ochorenie zdiagnostikované na rajónnom neurologickom oddelení. Ale keďže sa jedná o závažnú diagnózu, obvykle na rajónnom oddelení vyjadria len podozrenie na ochorenie a požadujú potvrdenie na špecializovanejšom pracovisku, napr. v neuromuskulárnom centre. Na diagnostiku je dôležitá anamnéza, klinický obraz a EMG vyšetrenie, príp. iné elektrofyziológické metódy ako motorické evokované potenciály (MEP) 2. Jediným dostupným komparátorom je liečba riluzolom, ktorá je v podstate neúčinná 3. Národné ŠDTP pre ALS neexistujú 4. Neexistuje žiadna ďalšia zaužívaná liečba okrem symptomatickej terapie – PEG, ventilácia non-invazívna a invazívna, kašľací asistent, umelá výživa ideálne enterálna, príp. liečba spasticity, slinenia, rehabilitácia, protetické pomôcky
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liečivo administruje neurológ erudovaný v realitách lumbálnych punkcií, podáva sa intratekálne, asi pravdepodobne cestou stacionára
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Všetci pacienti s ALS majú obmedzený prístup k dostupným terapiám, nakoľko žiaden liek vrátane tofersenu nie je kategorizovaný a tým pádom je schálenie na úroveň tej ktorej poisťovne, väčšina z nich ak nie všetky majú absolútne odmietavý postoj k schvaľovaniu liekových výnimiek údajne z dôvodov nedostatku finančných prostriedkov, čo je žiaľbohu na rozdiel od ČR jediný dôvod, ktorá môžu naťe ZP zohľadniť a nemusia zohľadňovať žiadne medicínske indikácie.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším	Stiahnutie zo systému prináša etické problémy, nakoľko odoprieme prístup k liečbe zastavujúcej progresiu ochorenia a tým zachraňujúcej život u ľudí so smrteľným alebo neliečiteľným ochorením

presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Neurológ a to v prípade potvrdenej ALS s mutáciou v géne SOD1
Doplňujúce otázky	
Podáva sa liečivo tofersen (TOF) v rámci ambulantnej alebo ústavnej starostlivosti? V prípade obidvoch spôsobov podania, prosím, uveďte aj približné percento ich zastúpenia.	Zatiaľ nemám skúsenosti s podávaním liečiva tofersen
Čo je štandardom liečby (SOC), tzn. aké liečivá/terapie sa používajú v súčasnej klinickej praxi v predmetnej indikácii?	Riluzol a symptomatická liečba
Očakávate, že sa v prípade kategorizácie TOF bude TOF pridávať k SOC alebo ju nahradí?	Nahradí učite riluzol, symptomatická liečba zostáva súčasťou zlatého štandardu
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	- U pacientov so závažnými neuromuskulárnymi ochoreniami viazne multidisciplinárna starostlivosť. Je absolútny nedostatok pneumológov, kardiológov, ortopédov, rehabilitačných lekárov či gastroenterológov erudovaných v tejto problematike. Viazne aj fyzioterapia, na Slovensku neexistujú dostupné pracoviská poskytujúce fyziterapiu erudovanú a špecializovanú na neuromuskulárne choroby. Nie sú ani nutriční špecialisti, logopédi, psychológovia, ktorí by boli takýmto pacientom k dispozícii - Ďalším závažným problémom je sociálna starostlivosť – je absolútny nedostatok ošetrovateľských služieb poskytujúcich podporu pre ťažkých neuromuskulárnych pacientov, tiež je nedostatok lôžok v sociálnej sfére, na ktorých by sa dalo postarať o ťažko chorých pacientov napr. s PEG alebo na pľúcnej ventilácii - Problém je aj s protetickými pomôckami a pmôckami ako sú vozíky invalidné- často sú drahé, príspevky alebo úhrada zo ZP nestačia. Často je potreba individuálnych pomôcok, na Slovensku je nedostatok erudovaných pracovníkov, ktoré by zabezpečili adekvátnu pomôcku, ktorá by sa aj dal normálne nosiť
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
- Tofersen je jednoznačným prínosom v liečbe pacientov s ALS, nakoľko je to jediný preparát u ktorého sa dokázalo výrazné spomalenie až zastavenie progresie ochorenia - Pacienti s mutáciou v géne SOD1 tvoria len veľmi malú časť pacientov - Liečba má najväčší zmysel, ak je idnikovaná vo včasnom štádiu, ideálne keď je ešte pacient plne mobilný a sebestačný - To kaldie jasý dôray na včasnú diagnsotiku ochorenia - Odporúčam kategorizáciu lieku, lebo je svetielkom na konci tunela aspoň u malej časti pacientov	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s neznámym konfliktom záujmov

V rámci konzultácie ohľadom klinickej praxe sme oslovili zástupcov neurologických kliník uvedených v IO. Odborníci nedeclarovali konflikt záujmov. Klinických odborníkov sme sa prostredníctvom mailovej komunikácie opýtali nasledovné otázky:

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN (prednostka Neurologickej kliniky Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach)

Dátum poslania 08.07.2025:

- Bude sa liečivo tofersen podávať v rámci ambulantnej (stacionár) alebo ústavnej starostlivosti? V prípade obidvoch spôsobov podania, prosím, uveďte aj približné percento ich zastúpenia.
- Aký DRG kód by bol vykazovaný pri hospitalizácii, určenej výlučne na podanie lieku Qalsody?

Dátum odpovede 09.07.2025:

- Tofersen u nás by bol podávaný počas krátkodobej (jednodňovej) hospitalizácie, keďže sa jedná o intratekálne podanie, nakoľko stacionár nemáme zazmluvnený (a ani neviem v akých priestoroch by sme ho prevádzkovali, bojujeme s priestorovými problémami). Pokiaľ by bol, tak by bolo možné podávať intratekálnu liečbu len u pacientov, ktorí pri predchádzajúcich podaniach nemali komplikácie a majú dostupnosť nášho pracoviska do 30 minút v prípade možných komplikácií.
- Ako DRG kód by sme použili 8F300.4 - terapeutická lumbálna punkcia + 8A122.1- aplikácia liečiva intratekálne (tieto kódy používame pri aplikácii pri spinrázy).

MUDr. Marek Krivošík (zástupca prednostu II. neurologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave)

Dátum poslania 14.07.2025:

- Bude sa liečivo tofersen podávať v rámci ambulantnej (stacionár) alebo ústavnej starostlivosti? V prípade obidvoch spôsobov podania, prosím, uveďte aj približné percento ich zastúpenia.
- Aký DRG kód by bol vykazovaný pri hospitalizácii, určenej výlučne na podanie lieku Qalsody?

Dátum odpovede 14.07.2025:

praktické skúsenosti s liečbou tofersenom nám zatiaľ chýbajú, ale na základe skúsenosti s liečbou nusinersenom by som za najvhodnejšie považoval nasledujúci postup:

- vzhľadom na plánovaný výkon podanie cestou stacionára, kedy pacient príde ráno nalačno,
- pred aplikáciou odber krvi s vyšetrením krvného obrazu, hemokoagulácie a základnej biochémie v režime CITO,
- výkon lumbálnej punkcie s aplikáciou tofersenu,
- po výkone pozorovanie cca 2-4 hodiny v ľahu, monitoring vitálnych funkcií a NÚ (bolesť hlavy, nauzea, vomitus), následne pri absencii komplikácií dimisia
- hospitalizácia len v prípade prvej dávky u pacienta s komorbiditami, resp. u pacienta ktorý potrebuje paralelne riešiť inú starostlivosť (napr. PEG, NIV), pri neistote ohľadom tolerancie (napr. vyšší vek, krvácavé stavy), alebo ak sa vyskytli komplikácie pri predchádzajúcich punkciách
- pri hospitalizácii vykazovanie DRG-kódu - 1a300.2

9.3. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo tofersen na liečbu pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou súvisiacou s mutáciou v géne superoxiddismutázy 1.

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	sociálna poradkyňa, predsedníčka organizácie
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 a rodinnými príslušníkmi pacientov s ALS.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 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?	Tá zmena je neporovnateľná. Ochorenie zasiahne plnou silou, veľmi rýchlo progreduje, pacienti ani rodina nestíhajú reagovať, nie je dostatok času vyrovnať sa s určitým stupňom zdravotného stavu a prispôbiť mu situáciu, pretože sa neustále mení a zhoršuje. Väčšinou pacienti najskôr kontaktujú neurológov, prípadne ortopédov, nakoľko prvé príznaky niekedy ukazujú na možné ťažkosti s chrbticou. Pacienti uvádzajú, že prvé príznaky boli mierne, popisujú napr. celkovú slabosť, mierne brnenie a slabosť v ľavej ruke, zníženie citlivosti v zápästí (podozrenie na karpálny tunel), mierne bolesti, celkové oslabenie telesnej kondície.

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.	Pacienti s ALS sa stanú pomerne rýchlo po prepuknutí prvých príznakov ochorenia závislí od pomoci svojich blízkych. Najskôr nastávajú ťažkosti s mobilitou, chôdzou, nemožnosťou uchopiť predmety, alebo s rozprávaním, nezrozumiteľná reč, ťažkosti s prehĺtaním, časté zabíjanie tekutín alebo jedla. Strácajú samostatnosť pri samoobslužných úkonoch, ako sú obliekanie, hygiena, premiestňovanie, potrebujú neustálu pomoc, sprevádzanie. Potrebujú pomôcky pri chôdzi, najskôr napr. chodítko, potom mechanický vozík. Veľký problém sú bariéry v domácnosti, schody, malé priestory v kúpeľni a WC. Strata mobility je veľmi rýchla, nie je dost času odstraňovať bariéry, v niektorých prípadoch by ich odstránenie bolo tak náročné, až je to finančne nemožné. To môže výrazne sťažiť starostlivosť a pomoc. Pomerne rýchlo od vypuknutia ochorenia musí aspoň jedna osoba byť na pozícii opatrovateľa celodenne, bez možnosti zostať pracovne aktívnou, nakoľko rozsah pomoci je veľký. Z veľkej miery pomoc poskytujú rodinní príslušníci. Čiastočne, v prvých štádiách ochorenia, ešte v niektorých prípadoch pomáhajú osobní asistenti, pokiaľ je priznaný peňažný príspevok. Ak sa ochorenie posunie do ťažších štádií, je problém získať asistenta, ktorý je schopný a ochotný zaučiť sa a poskytovať aj odbornejšiu asistenciu (napr. kŕmenie cez PEG, odsávanie hlienov, polohovanie, hygiena na lôžku, a pod.), nakoľko asistenčné úkony tieto činnosti neobsahujú. Kvôli nedostatku financií a personálu, nemajú rodiny možnosť získať „profesionálneho“ opatrovateľa. Rodiny zažívajú neúmerné preťaženie, mnohé sú v bezvýchodiskovej situácii, kvôli úverom, nemôžu zanechať prácu. Niektorí pacienti nemajú blízkych, ktorí by mohli prebrať náročnú starostlivosť, deti sú v zahraničí, partneri sú sami chorí.
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 rôzne dlhé obdobie, kým im bola potvrdená dg ALS, 3 mesiace, 7 mesiacov, niektorí uviedli aj dlhšie obdobie, trvajúce viac ako jeden rok. Cesta k diagnóze viedla cez mnohé vyšetrenia, niektoré podstúpili opakovane: EMG, lumbálna punkcia, MRI mozgu, odbery na boreliózu, imunologické vyšetrenie, odbery krvi, laboratórne testy, genetické vyšetrenie.
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. Pacienti uvádzajú neurológa, pneumológa. Ak sú mobilní, kontroly môžu absolvovať častejšie, 3-6mesiacov, pri zhoršení mobility, majú problém prísť do ambulancie na kontrolu, v konečných štádiách ide o ležiacich pacientov. Kontroly uvádzajú u pneumológa spiometriu. Niektorí pacienti uvádzajú, že využívajú, alebo využívali starostlivosť mobilného hospicu a paliatívnej liečby, predovšetkým s managementom bolesti. Takáto služba je však veľmi nedostupná. 2. Pacienti uvádzajú Rilutek/Riluzol, ale niektorí ho netolerujú, preto im je vysadený. Ďalej uvádzajú Mestinon, amitriptylin (kvôli nadmernému slineniu). Veľká časť pacientov a rodín hľadá aj alternatívne možnosti liečby, napr. kmeňové bunky, pichanie testosteronu u mužov, čo je napr. v USA dostupné a využívané. Užívajú podporné vitamíny B12, B6, B, koenzým Q10, L-serine, vitamín C, D, E. Mnohí pacienti užívajú antidepresíva a lieky na utlmenie úzkosti. 3. Medzi vedľajšie účinky alebo pridružené zdravotné ťažkosti samotnej dg ALS uvádzajú hlavne nadmerné slinenie, hlienovanie, reflux, netolerancia riluzolu, bolesti celého tela, kŕče, kolísajúci krvný tlak a pod. Pacienti uvádzajú, že najviac pociťovali účinok pri fyzioterapeutickej podpornej liečbe, elektrolyčbe, neinvazívnej pľúcnej ventilácii.

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Všetci pacienti uvádzajú, že je pre nich nedostupná fyzioterapia, ktorá jediná dokáže uľaviť bolestiam, ktoré pociťujú. Služby fyzioterapie si musia platiť zo svojich zdrojov, súkromne hľadajú fyzioterapeutov, ktorí by prišli k nim domov, pretože v neskorších štádiách choroby sú presuny mimo dom nemožné alebo neúnosne komplikované. Uvádzajú, že pre pacientov je nedostupná aj kúpeľná liečba. Stretávajú sa s neinformovanosťou zdravotných pracovníkov. Nemajú dostatok informácií o ochorení, postupe choroby. Absolútny nedostatok podpory a informácií aj pre pacientov, ktorí už majú PEG, nemajú sa na koho obrátiť pri ťažkostiach so stravou, pri komplikáciách, sú odmietaní, pociťujú nezáujem o riešenie ich zdravotných ťažkostí. Je veľmi zlá situácia s prístupnosťou psychologické podpory, pre pacientov, ale aj rodiny. Nemajú dostatočné finančné zdroje, aby si platili psychologické služby, pričom tie sú veľmi žiadúce, aby sa mohli vyrovnáť so situáciou v ktorej sa v dôsledku ALS ocitli. Neexistencia účinnej liečby veľmi zasahuje psychické zdravie, sú depresívni a úzkostní.
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 zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Skúsenosť s liečivom má jeden pacient, liečbu toleruje veľmi dobre. Pociťuje spomalenie progresie ochorenia, odbremenenie rodiny od náročnej starostlivosti. Čím dlhšie je pacient v dobrej kondícii, tým menej pridružených služieb okolo seba potrebuje, rodina nie je natoľko zaťažená starostlivosťou, môžu byť naďalej ekonomicky aktívni, sociálny systém a zdravotnícky systém tiež je menej zaťažovaný potrebami pacientov, ktorí sa majú dobre a nemajú toľko pridružených ťažkostí. Za skutočný prínos liečby považujú situáciu, kedy sa progresia ochorenia spomalí, do znesiteľného štádia, v ktorom môže pacient viac-menej samostatne a bezbolestne žiť.
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>	Pacient má skúsenosť v klinickej štúdii.
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?	Pacient nemá informácie o riziku poškodenia zdravia predmetným liečivom, cíti sa dobre.
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?	

H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Pacient sa domnieva, že nedostatok informácií o konkrétnej mutácii ALS, môže spôsobiť, že pacienti nebudú odosielaní na genetické vyšetrenie a nedostanú sa k novej liečbe. Je potrebné edukovať o liečbe aj lekárov prvého kontaktu, neurológov v rajónoch, ktorí majú v starostlivosti pacientov s ALS.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Pacienti očakávajú od liečiva uchovanie dlhšej schopnosti zostať pracovne aktívnym človekom, oddialiť vznik invalidity a odkázanosti na pomoc inej osoby, čo významne ovplyvní kvalitu života ich ale aj blízkej rodiny.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Pacienti očakávajú od liečiva spomalenie progresie ochorenia, udržanie si mobility a sebestačnosti, možnosť zostať dlhšie pracovne aktívny. Očakávajú zníženie finančných nákladov na rôzne pomôcky a terapie, mnohé z nich neúčinné.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Pacienti čakávajú, že sa účinkom lieku zníži záťaž rodinných príslušníkov, ktorí tiež budú môcť byť dlhšie pracovne a spoločensky aktívni. Tento dopad má priamy súvis aj s rozsahom finančných prostriedkov, ktoré nebudú musieť byť vynakladané až v takom objeme ako doteraz, napr. príspevky na starostlivosť, rôzne pomôcky, náhrady príjmu a pod.
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.	Situácia, v ktorej sa ocitajú pacienti s ALS a ich rodiny je veľmi náročná. Na rýchly priebeh ochorenia nie je pripravený ani zdravotný ani sociálny systém. V čase diagnostikovania ochorenia majú už pacienti rozvinuté vážne zdravotné problémy. V priebehu krátkeho času, z plného zdravia sú odkázaní na starostlivosť a pomôcky a príspevky na starostlivosť. Ocitajú sa v situácii, že dlho čakajú na vyjadrenie inštitúcií, či im uhradia pomôcky – zdravotná poisťovňa alebo Úrad práce, sociálnych vecí a rodiny – kvôli dlhším čakacím lehotám, ktoré nezohľadňujú akútnosť situácie. Je málo špecialistov, ktorí toto ochorenie poznajú natoľko, aby dostali pacienti podstatné a pravdivé informácie.
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte 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. • Čím skôr sa pacienti začnú liečiť, tým menej budú odkázaní na pomoc inej osoby. Pacienti očakávajú od lieku spomalenie progresie ochorenia, najlepšie v začiatkoch štádia a považujú to za výrazný benefit liečby • Očakávajú dlhšie zachovanie sebaobslužných činností a nezávislosti v pohybe • Očakávajú, že im zostane zachovaná schopnosť dýchania, oddiali sa odkázanosť na podpornú pľúcnu ventiláciu, oddiali sa nutnosť aplikácie PEGu, čo výrazne posilní kvalitu ich života v mnohých oblastiach • Nevyhnutnou súčasťou liečby je dostupná fyzioterapia, psychologická pomoc, pneumologická starostlivosť, gastroenterologická starostlivosť a iné.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.5. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.6. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva TOF v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí sú k dispozícii na portáli kategorizácie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 09.05.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 05.06.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie výsledkov najaktuálnejšej, resp. finálnej komparatívnej analýzy výsledkov zo štúdie VALOR-OLE, ktorých dostupnosť naznačovala publikácia Miller a kol., 2022 (publikované ročné výsledky, DCO 01/2022) [27].	DR výsledky nedodal a argumentoval, že predložený FER vychádzal z najnovších dostupných výsledkov a nie je možné očakávať žiadne nové výsledky, ktoré by zásadným spôsobom zmenili prezentované závery.	Odpoveď akceptujeme.