

Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

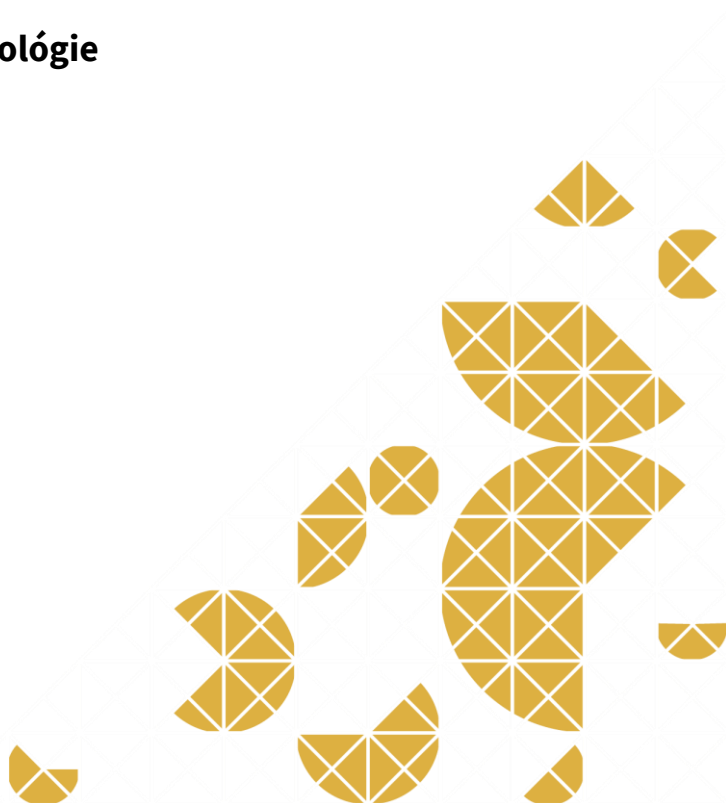
Číslo žiadosti:
39104

ATC skupina:
L04AG08

ŠÚKL kód:
7041E

Publikované dňa:
15.05.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Ocrevus 920 mg v subkutánnej forme (s.c.) v indikácii na liečbu dospelých pacientov s aktívnou relapsujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS v 2. línii liečby a u dospelých pacientov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou formou sklerózy multiplex.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Informatívne uvádzame, že v prípade uvedenia na trh originálneho lieku s menšou modifikáciou (napr. v novej s.c. forme oproti pôvodnej intravenózne (i.v.) forme podania) môže ísť zo strany držiteľa registrácie (DR) o snahu de facto predĺžiť patent originálneho lieku. Ide o tzv. patent evergreening, ktorý môže viesť k nehospodárnemu vynakladaniu prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Príklad: Originálny liek v novej s.c. forme podania pri uvedení na trh získava samostatný patent. DR môže mať snahu, aby pacienti na pôvodnej i.v. forme prešli na novú s.c. formu, kým vyprší patent i.v. forme. Následne po vypršaní patentu lieku v i.v. forme vstúpia na trh výrazne lacnejšie biologicky podobné lieky (biosimiláry) v i.v. forme. Avšak pacienti na novej s.c. forme lacnejšie biosimiláry zrejme roky nebudú mať k dispozícii. Zároveň uvedením s.c. formy pred vypršaním patentu i.v. formy a vstupu biosimilárov v i.v. forme DR nebude musieť automaticky preukázať nákladovú efektívnosť lieku v novej s.c. forme v porovnaní s týmito lacnejšími alternatívami. Môže tak dôjsť k výrazne nehospodárnemu vynakladaniu prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Skleróza multiplex (SM) je zápalové neurodegeneratívne ochorenie, ktoré častejšie postihuje pacientov mladších vekových skupín. U žien je výskyt ochorenia takmer dvakrát až trikrát častejší ako u mužov. Vzhľadom na lokalitu postihnutia centrálnej nervovej sústavy môže ochorenie spôsobiť širokú škálu prvých príznakov. Klinický priebeh SM je charakterizovaný prítomnosťou relapsov a progresie ochorenia, ktoré môžu viesť k postupnej invalidite pacienta.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OCR s.c. = okrelizumab subkutánna forma**
Liek Ocrevus nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan Status) a nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).
- Komparátormi sú režimy:
 - **OCR i.v. = okrelizumab intravenózna forma**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **OCR s.c. preukázal non-inferioritu voči OCR i.v. pri liečbe relapsujúcich foriem SM.** Non-inferiorita bola preukázaná na základe randomizovanej klinickej štúdie OCARINA II. Štúdia OCARINA II porovnávala liečbu OCR s.c. voči OCR i.v. počas 24 týždňov. Po kontrolovanej fáze nasledovalo 72 týždňov trvajúce obdobie štúdie, v ktorom dostávali liečbu OCR s.c. všetci pacienti; pacienti pôvodne randomizovaní do ramena intervencie (ďalej označovaní ako OCR s.c./s.c.) ako aj pacienti pôvodne randomizovaní do ramena komparátora (ďalej označovaní ako OCR i.v./s.c.). Primárnym ukazovateľom štúdie bolo farmakokinetické vyhodnotenie celkovej expozície liečiva v 1. – 12. týždni od podania pri oboch formách administrácie OCR.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival):** Mortalita v klinickej štúdii OCARINA II nebola sledovaná ako ukazovateľ účinnosti.
- **Celková expozícia liečivu:** V primárnom ukazovateli štúdie, ktorým bola plocha pod krivkou (z angl. Area Under Curve, AUC), dosiahol pomer geometrických priemerov pre OCR s.c. v porovnaní s OCR i.v.

v týždňoch 1 – 12 hodnotu 1,29 (90 % CI¹: 1,23–1,35). Dodatočné analýzy AUC v týždňoch 1 – 24 preukázali pomer geometrických priemerov 1,27 (90 % CI 1,21 – 1,34) a priemerné hodnoty AUC 3 730 (SD² 1 030) v ramene OCR s.c. a 2 970 (SD 920) v ramene OCR i.v. OCR s.c. preukázal non-inferioritu voči OCR i.v., nakoľko dolná hranica 90 % CI bola > 0,8; hranica non-inferiority 0,8 zodpovedá maximálnej 20 % strate AUC pri subkutánnom podaní v porovnaní s intravenózne podanou dávkou.

- **Maximálna sérová koncentrácia (C_{max}):** Počas kontrolovanej fázy štúdie bola C_{max} po podaní OCR s.c. v priemere 132 µg/ml (SD 31,9) a po podaní OCR i.v. v priemere 137 µg/ml (SD 29,5).
- **Výskyt lézií:**
 - Na konci kontrolovanej fázy v 24. týždni bola pozorovaná takmer úplná supresia T1 gadolínom zvýraznených lézií (Gd+) v oboch ramenách, pričom v ramene OCR s.c./s.c. bola u jedného pacienta zistená jedna T1 Gd+ lézia v ramene OCR i.v./i.v. nebola zistená ani jedna lézia. V 48. týždni od podania neboli T1 Gd+ lézie detegované v žiadnom z ramien štúdie OCARINA II.
 - V 12. týždni bola v oboch ramenách pozorovaná takmer úplná supresia nových/zväčšujúcich sa T2 lézií pričom miera nových T2 lézií v ramene OCR i.v. bola 0,06 (SD 0,35) a v ramene OCR s.c. 0,03 (SD 0,18). Supresia pretrvávala aj v 48. týždni, kedy bola miera nových T2 lézií v ramene OCR i.v./s.c. 0,02 (SD 0,19) a v ramene OCR s.c./s.c. 0,01 (SD 0,09).
- **Kvalita života:** Na základe odpovedí v dotazníku spokojnosti pacienta so spôsobom podania liečby (z angl. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire, TASQ) bolo v 1. deň liečby v ramene OCR s.c. veľmi spokojných s postupom podávania liečby 94,9 % pacientov a v ramene OCR i.v. 89,5 % pacientov. V ramene OCR s.c. označilo podávanie liečby za veľmi pohodlné 56,4 % a v ramene OCR i.v. 29,8 % pacientov. V ramene OCR s.c. sa cítilo 81,2 % pacientov bez fyzického obmedzenia v dôsledku vedľajších účinkov v mieste podania a v ramene OCR i.v. to bolo 86,0 % pacientov.
- **Bezpečnosť:** Vážne nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events, SAE) sa v kontrolovanej fáze štúdie vyskytli u 3 (2,5 %) pacientov v oboch ramenách štúdie. Akákoľvek nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event, AE) sa do konca 24. týždňa liečby vyskytla u 92 (78,0 %) pacientov v ramene OCR s.c. a u 56 (47,5 %) pacientov v ramene OCR i.v. Rozdiel vo frekvencii výskytu AE medzi OCR s.c. a OCR i.v. bol spôsobený najmä odlišným výskytom AE súvisiacich s formou podania (injekčné reakcie pri OCR s.c. a nežiaduce udalosti súvisiace s infúziou pri OCR i.v.). Výskyt AE, ktoré nesúviseli s formou podania bol v oboch ramenách porovnateľný. Injekčné AE pri OCR s.c. boli výhradne stupňov 1 a 2, pričom väčšina bola stupňa 1.

Validita: Limitáciou v internej validite štúdie OCARINA II je otvorený dizajn, krátka kontrolovaná fáza štúdie, chýbajúce štatistické porovnanie viacerých ukazovateľov a chýbajúca analýza kvality života spojené so zdravím pomocou všeobecne uznávaného dotazníka. Limitáciu predstavuje externá validita štúdie OCARINA II, nakoľko patientska populácia úplne nezodpovedá navrhovanému IO lieku a zahŕňa aj pacientov s inými ako relapsujúcimi formami SM a neobsahovala preddefinované podskupiny podľa navrhovaných bodov IO. Výsledky analýzy non-inferiority OCR s.c. voči OCR i.v. je potrebné interpretovať súčasne s výsledkami klinických štúdií OPERA I a II, ktoré analyzovali účinnosť lieku Ocrevus 300 mg i.v. výhradne u pacientov s relapsujúcimi formami SM, avšak bez explicitnej stratifikácie podľa navrhovaných dvoch bodov IO. Výsledky analýzy sú v dôsledku daných limitácií spojené s miernou neistotou.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **OCR s.c. pri požadovanej výške úhrady █████ € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Pre hodnotenie nákladovej efektívnosti OCR s.c. voči OCR i.v. bola na základe predpokladu podobnej účinnosti bola zvolená analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis, CMA).
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol OCR s.c. voči OCR i.v. inkrementálne náklady vo výške █████ €. V predložennom scenári sme neidentifikovali nedostatky, ktoré by mali významný vplyv na výsledok analýzy.

¹ CI – Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

² SD - smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)

- **Liek Ocrevus 920 mg s.c. je pri navrhovanej neverejnej úhrade ■■■ € za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistotu predstavuje nemožnosť presne určiť mieru prekryvu medzi populáciou štúdie OCARINA II a navrhovaným IO, keďže štúdia zahŕňa širšiu populáciu pacientov so SM a neobsahuje preddefinované podskupiny zodpovedajúce navrhovaným bodom IO. Táto neistota je čiastočne zmiernená výsledkami štúdií OPERA I a II u pacientov s relapsujúcimi formami ochorenia, ktoré však tiež neumožňujú úplnú stratifikáciu podľa navrhovaného IO. Z metodologického hľadiska ide o limitovaný prístup k zníženiu neistoty spojenej s externou validitou štúdie OCARINA II.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Ocrevus 920 mg s.c. pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby liekom Ocrevus 920 mg s.c. vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu a vývoja penetrácie trhu OCR s.c.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.3. Opis intervencie (B0001)	19
3.4. Registrácia technológie (A0020)	19
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	30
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	31
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	31
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	33
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	33
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	34
7.1. Etická analýza	34
7.2. Organizačné aspekty	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	35
7.4. Právne aspekty	35
8. Zdroje	36
9. Apendix	38
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	38
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	38

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: McDonalдове kritériá využívané v diagnostike SM	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	22
Tabuľka 4: Relatívna systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako pomer geometrických priemerov plochy pod krivkou v týždňoch 1 – 12 v štúdiu OCARINA II (primárny ukazovateľ)	23
Tabuľka 5: Relatívna systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako pomer geometrických priemerov plochy pod krivkou v týždňoch 1 – 24 v štúdiu OCARINA II (exploratívna analýza)	23
Tabuľka 6: Priemerná systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako priemer plochy pod krivkou a maximálna sérová koncentrácia (C_{max}) OCR, obe v týždňoch 1 – 24 štúdie OCARINA II	23

Tabuľka 7: Výsledky analýzy kvality života v klinickej štúdii OCARINA II pomocou Dotazníka spokojnosti pacienta so spôsobom podania liečby (z angl. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire, TASQ) v 1. deň liečby... 25	25
Tabuľka 8: Najvýznamnejšie rozdiely v podmienkach účasti v štúdiách OPERA I a II a OCARINA II..... 29	29
Tabuľka 9: Výsledky CMA podľa NIHO 31	31
Tabuľka 10: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty..... 31	31
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa základného scenára DR a nastavenia NIHO, rozpočítané na obdobia..... 33	33

Obrázky

Obrázok 1: Kurtzkeho EDSS škála 17	17
Obrázok 2: Dizajn štúdie OCARINA II 22	22
Obrázok 3: Výskyt T1Gd+ lézií u pacientov v štúdii OCARINA II 24	24
Obrázok 4: Výskyt nových/zväčšených T2 vážených lézií v štúdii OCARINA II 24	24
Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti v klinickej štúdii OCARINA II 26	26
Obrázok 6: Podiel pacientov s reakciou na podanie injekcie (z angl. Injection Reaction, IR): A – podiel pacientov s IR podľa ramena liečby; B – lokálne IR pre celú liečenú populáciu; C – Systémové IR pre celú liečenú populáciu..... 27	27

Použité skratky

ADA	Protilátka proti lieku (angl. Antidrug Antibody)
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical Code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
AUC	Plocha pod krivkou (angl. Area Under Curve)
CE	Označenie európskej zhody (fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CIS	Klinicky izolovaný symptóm (angl. Clinically Isolated Syndrome)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimization Analysis)
Cmax	Maximálna koncentrácia
CNS	Centrálny nervový systém
DCO	Čas zberu údajov (angl. Data Cut-off)
DIS	Diseminácia v priestore
DIT	Diseminácia v čase
DMT	Terapie modifikujúca ochorenie (angl. Disease Modifying Therapy)
DR	Držiteľ registrácie
EAN	Európska akadémia neurológie (angl. European Academy of Neurology)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECTRIM	Európsky výbor pre liečbu a výskum sklerózy multiplex (angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis)
EDSS	Rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti (angl. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FER	Farmakoekonomický rozbor
Gd+	Gadolínom zvýraznená lézia
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
i.v.	Intravenózne
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (angl. Magnetic Resonance Imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NEU	Neurológ
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

NMA	Sieťová metaanalýza (angl. Network Meta Analysis)
OCR	Okrelizumab
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
p.o.	Perorálne
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Farmakodynamika
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PK	Farmakokinetika
PPSM	Primárne progresívna skleróza multiplex
PRSM	Progresívna-relapsujúca skleróza multiplex
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
PV	Periventrikulárne
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RRSM	Relabujúca-remitujúca skleróza multiplex
s.c.	Subkutánne
SM	Skleróza multiplex
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SPSM	Sekundárne progresívna skleróza multiplex
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TASQ	Dotazník spokojnosti pacienta so spôsobom podania liečby (angl. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	21.02.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	15.05.2026
Celkové trvanie hodnotenia	84 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Alena Kász Černáčková, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; AKČ je druhou autorkou hodnotenia.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Janáková K., Kász Černáčková A.: Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov relapsujúcimi formami sklerózy multiplex. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL239; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roztrúsená skleróza • MKCH-10³: G35. <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM), ktorí majú aktívne ochorenie definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia. • Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s včasnou primárne progresívnou sklerózou multiplex (PPSM) v zmysle trvania ochorenia a miery funkčného zneschopenia a s nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia typickými pre zápalovú aktivitu. <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať: <ol style="list-style-type: none"> 1. u dospelých pacientov s aktívnou relapsujúcou formou SM (v súlade s aktuálnymi McDonalčovými kritériami), ak ich neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane a u ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba minimálne dvomi liekmi prvej línie s rozdielnym mechanizmom účinku (obvykle najmenej jeden rok podávania). U týchto pacientov sa vyskytol za predchádzajúci rok počas liečby aspoň 1 závažný relaps liečený kortikosteroidmi, alebo zvýšenie EDSS aspoň o jeden stupeň, alebo nárast počtu T2-hyperintenzitných lézií na MRI v porovnaní s predchádzajúcim nálezom, alebo nárast počtu gadolínium-zvýrazňujúcich lézií minimálne o 1, 2. u dospelých pacientov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou formou SM, definovanou 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvýrazňujúcimi léziami na MR mozgu alebo 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a signifikantným

³ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

⁴ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<p>nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MR. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru. Ďalšia liečba relapsujúcich foriem SM nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe, b) zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka, c) pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby, d) EDSS 6 a viac. špecifického antigénu (PSADT, prostate specific antigen doubling time) \leq 10 mesiacov. <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava a na Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, , na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. a na Špecializovanej neurologickej ambulancii Nemocnice AGEL Komárno s.r.o. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ). 				
Intervencia (Intervention)	Okrelizumab (subkutánná forma)				
Komparátor (Comparator)	Okrelizumab (intravenózná forma)				
Ukazovatele (Outcomes)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="193 1415 533 1832"> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť </td> <td data-bbox="533 1415 1396 1832"> <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall survival; celkové prežívanie) <p>Farmakokinetika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celková expozícia liečiva • Maximálna koncentrácia <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Výskyt lézií <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie </td> </tr> <tr> <td data-bbox="193 1832 533 1888"> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť </td> <td data-bbox="533 1832 1396 1888"> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall survival; celkové prežívanie) <p>Farmakokinetika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celková expozícia liečiva • Maximálna koncentrácia <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Výskyt lézií <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall survival; celkové prežívanie) <p>Farmakokinetika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celková expozícia liečiva • Maximálna koncentrácia <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Výskyt lézií <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie 				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) 				

⁵ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

	<ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (Study design)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ekonomické hodnotenie 	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ECTRIMS⁶ a EAN⁷.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenia NIHO ZHL86, ZHL166 a ZHL220.
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 01.04.2026 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 17.04.2026. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

⁶ ECTRIMS z angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis

⁷ EAN z angl. European Academy of Neurology

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2, 3, 4]

Skleróza multiplex (SM) je chronické, autoimunitné, zápalové, neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS). Zápalové procesy vedú k demyelinizácii (strata lipoproteínu myelín z obalov výbežkov nervových buniek) a deštrukcii nervových vlákien a neurónov v CNS.

SM sa podľa klasifikácie Lublin a kol., 2014 [5] delí na štyri základné formy:

- Relapsujúca-remitujúca SM (RRSM) – charakteristické je striedanie relapsov (vzplanutie ochorenia; novopritomné neurologické symptómy pretrvávajúce viac ako 24 hodín) a remisí (obdobie s minimálnymi príznakmi ochorenia). Ide o najčastejšiu formu SM, ktorá sa vyskytuje u 85 % pacientov.
- Sekundárne progresívna SM (SPSM) – charakteristické je progresívne zhoršovanie neurologického stavu počas najmenej šesť mesiacov s, alebo bez ojedinelých atakov. Väčšina pacientov s RRSM (50 – 80 %) prechádza po 15 – 20 rokoch do SPSM.
- Primárne progresívna SM (PPSM) – charakteristický je trvale narastajúci neurologický deficit od začiatku ochorenia bez relapsov ochorenia. Približne 10 až 15 % pacientov má PPSM.
- Progresívna-relapsujúca SM (PRSM) – je opísaná ako progresívna forma s nasledujúcimi relapsami ochorenia.

U pacientov so SM sa na kvantifikáciu postihnutia CNS používa tzv. rozšírená škála funkčnej nespôsobilosti (z angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS), nazývaná tiež Kurtzkeho EDSS škála. Za pomoci EDSS škály neurológ vyhodnotí a kvantifikuje poškodenie v jednotlivých funkčných systémoch CNS (pyramídový, mozočkový, kmeňový, senzorický, sfinkterový, zrakový, mentálny a následne popíše ďalšie príznaky). Hodnoty zaznamenané pre každý funkčný systém CNS sa porovnávajú so štandardmi pre pohyblivosť pacienta. Kombinácia nálezov vo funkčných systémoch a schopnosť chôdze určujú celkové EDSS skóre – mieru funkčného zneschopenia [3]. Úroveň zdravotného postihnutia (Obrázok 1) sú zvyčajne kategorizované nasledovne:

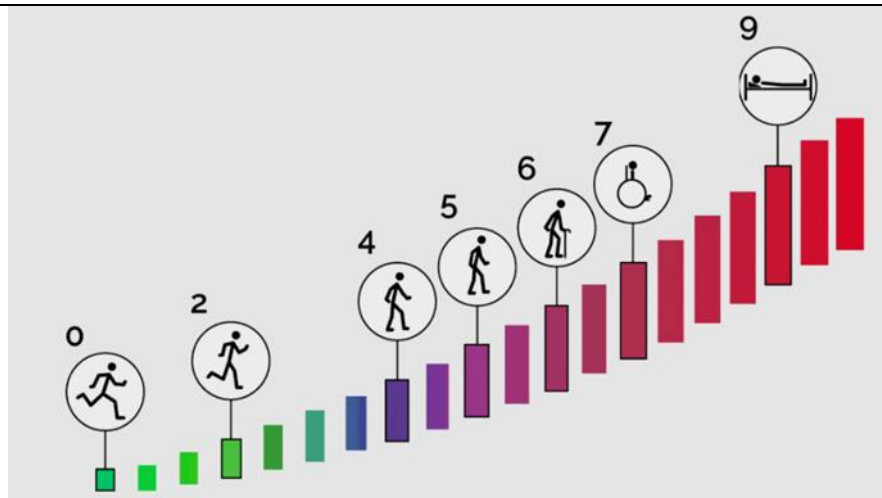
- Mierne postihnutie: EDSS ≤ 3,5;
- Stredné postihnutie: EDSS 4,0 až 6,5;
- Ťažké postihnutie: EDSS > 6,5.

Využíva sa aj delenie podľa kategórie chôdze:

- Kategória I.: EDSS ≤ 3,5 - schopnosť chôdze bez obmedzenia;

- Kategória II.: EDSS 4,0 – 5,5 – schopnosť chôdze limitovaná;
- Kategória III.: EDS 6,0 – 9,0 – chôdza s oporou alebo neschopnosť chôdze.

Obrázok 1: Kurtzkeho EDSS škála



Zdroj: [4]

Na diagnostiku ochorenia sa využívajú McDonaldove kritériá. Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia má byť ochorenie diagnostikované na základe aktuálnych McDonaldových kritérií. McDonaldove kritériá sú založené na prítomnosti lézií v CNS, ktoré sa vyšetrujú pomocou magnetickej rezonancie (z angl. Magnetic Resonance Imaging, MRI). T2 lézie sú hyperintenzívne ložiská, ktoré sa považujú za koreláty demyelinizačných plakov. Morfológicky je T2 lézia ložiskom zvýšeného signálu v T2 vážených obrazoch (T2vo), čo je spôsobené zvýšeným obsahom vody v tkanivách v dôsledku edému, zápalu, demyelinizácie, remyelinizácie, axonálnej straty a gliózy. Gadolínom zvýraznené lézie (Gd+) sú ložiská, ktoré sa zvýrazňujú po podaní kontrastnej látky (gadolinia). T1 lézie sú ložiská zníženého signálu po strate axónov, ktoré sa nazývajú aj „black holes“. T1Gd+ lézie odrážajú aktívny zápal s poruchou hematoencefalickej bariéry a predstavujú časovo obmedzený MRI marker aktivity ochorenia (zvyčajne 2 – 6 týždňov). [6]. Klinickí odborníci sa pre potreby NIHO hodnotenia lieku Kesimpta ZHL166 vyjadrili, že na diagnostiku ochorenia využívajú McDonaldove kritériá z roku 2017 [2]. Kritériá pravidelne prechádzajú revíziou, pričom posledná aktualizácia prebehla v roku 2024. Rozdiely v diagnostických prístupoch sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: McDonaldove kritériá využívané v diagnostike SM

	McDonald 2010	McDonald 2017	McDonald 2024
DIS	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 zo 4 charakteristických lokalizácií	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 zo 4 charakteristických lokalizácií	≥ 1 T2 lézia v ≥ 2 z 5 charakteristických lokalizácií
	periventrikulárne	periventrikulárne	periventrikulárne
	juxtakortikálne	juxtakortikálne	juxtakortikálne
	zadná jama	zadná jama	zadná jama
	miecha	miecha	miecha
			zrakový nerv
DIT	(i) súčasná prítomnosť asymptomatických Gd+/i Gd- lézií v akomkoľvek čase (ii) Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MRI bez ohľadu na časový odstup od 1. MRI	(i) súčasná prítomnosť Gd+/i Gd- lézií v akomkoľvek čase (ii) Nová T2 a/alebo Gd+ lézia na ďalšej MRI bez ohľadu na časový odstup od 1. MRI DIT nie je potrebné vykonať, ak sú prítomné oligoklonálne pásy.	DIT nie je potrebný

Gd+/- – gadolínium zvýraznená lézia/gadolínium nezvýraznená lézia ; DIS – diseminácia v priestore; DIT – diseminácia v čase
Odlišnosti medzi jednotlivými aktualizáciami McDonaldových kritérií sú vyznačené tučným písmom.

Zdroj: [6, 7]

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Klinické príznaky SM sú závislé od miesta vzniku lézie, na ktorom došlo k demyelinizácii nervových dráh. Najčastejším prvým príznakom je zápal očného nervu (optická neuritída), ktorý môže byť sprevádzaný bolesťou za očnou guľou, prípadne bolesťou pri pohybe očí do strán. Medzi ďalšie príznaky patrí pocit hmlistého videnia, výpadky v zornom poli alebo aj strata zraku. Pri postihnutí iných hlavových nervov sa SM môže prejavovať bolesťou tváre, prípadne dvojitým videním. Postihnutie neocerebela (neocerebelárna oblasť mozog) sa prejavuje poruchou koordinácie pohybov, tiež sa môže objaviť tras (tremor), čo komplikuje vykonávanie jemnejších pohybov. Poškodenie vývojovo starších častí mozog vedie k pocitu neistoty v priestore a k problémom pri udržaní rovnováhy. K ďalším symptómom SM patria senzitivné poruchy (mravčenie, zvýšená/znížená vnímavosť na podnety). Epileptický záchvat tiež patrí k príznakom SM. Pre pacienta sú veľmi nepríjemné poruchy močenia a asi 60 % mužov má erektilnú dysfunkciu. Pre pacientov so SM je veľmi zatažujúca patologická únava [8]. Klinický priebeh SM je charakterizovaný prítomnosťou relapsov a progresie ochorenia, ktoré môžu viesť k postupnej invalidite pacienta. Pacienti so SM majú výrazne vyššie riziko úmrtia v porovnaní so všeobecnou populáciou [9].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa odporúčaní Európskeho výboru pre liečbu a výskum sklerózy multiplex (z angl. European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS) a Európskej akadémie neurológie (z angl. European Academy of Neurology, EAN) z roku 2018 [10] by ochorenie modifikujúce liečivá (z angl. Disease Modifying Drugs, DMD) mali byť predpisované iba v centrách s adekvátnou infraštruktúrou, kde vedú poskytnúť:

- riadne monitorovanie pacientov,
- komplexné zhodnotenie,
- odhalenie vedľajších účinkov a schopnosť ich okamžitého riešenia.
- Pacientom s klinicky izolovaným syndrómom (z angl. Clinically Isolated Syndrome, CIS) a abnormálnym nálezom na zobrazení MRI s léziami naznačujúcimi SM, ktorí nespĺňajú kritériá SM, by sa mala ponúknuť liečba interferónom alebo glatiramer acetátom.
- Pacientom s aktívnou RRSM definovanou klinickými relapsami a/alebo aktivitou podľa MRI (aktívne lézie-kontrastné lézie, nové alebo jednoznačne sa zväčšujúce lézie na T2-MRI hodnotené aspoň raz ročne) by mala byť ponúknutá skorá liečba pomocou terapie modifikujúcej ochorenie (z angl. Disease Modifying Therapy, DMT). Odporúčanie sa týka aj pacientov s CIS, ktorí spĺňajú diagnostické kritériá pre SM.
- V prípade aktívnej RRSM výber lieku z dostupnej škály (interferón β -1b, interferón β -1a, peginterferón β -1a, glatiramer acetát, teriflunomid, dimetylfumarát, kladribín, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab a alemtuzumab) od mierne účinných až po vysoko účinné po diskusii s pacientom závisí od nasledujúcich faktorov:
 - charakteristiky pacienta a jeho komorbidity,
 - závažnosť a aktivita ochorenia,
 - bezpečnostný profil lieku,
 - dostupnosť lieku.
- Je potrebné zvážiť liečbu interferónom-1a alebo -1b u pacientov s aktívnou SPSM, pričom je v diskusii s pacientom potrebné zvážiť účinnosť, ako aj bezpečnosť a profil znášanlivosti týchto liekov.
- Je potrebné zvážiť liečbu mitoxantónom u pacientov s aktívnou SPSM, pričom v diskusii s pacientom je potrebné zvážiť účinnosť a najmä bezpečnostný profil a znášanlivosť tohto liečiva.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom alebo kladribínom u pacientov s aktívnou SPSM.
- Je potrebné zvážiť liečbu okrelizumabom u pacientov s PPSM.
- Dávkovanie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, kontraindikácie a sledovanie vedľajších účinkov a možných poškodení sú vždy uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) [10].

V čase publikovania Európskych odporúčaní nebolo viacero liečiv registrovaných na európskej úrovni (napr. siponimod, ozanimod, ofatumumab a ponesimod).

Odborníci, ktorí poskytli vstup do hodnotenia lieku Kesimpta ZHL166 [2] uvádzajú, že v súčasnosti neexistujú národné štandardné postupy. V súčasnosti je podľa odborníkov v rámci medzinárodných odporúčaní trend zahájiť liečbu vysokoúčinnou liečbou (z angl. High-efficacy Therapies, HET). Klasifikácia DMT na HET, stredne účinnú liečbu

a nízko účinnú liečbu nie je jednotná a môže sa líšiť v závislosti od konkrétnej publikácie. Za HET možno vo všeobecnosti považovať liečivá ofatumumab, okrelizumab, natalizumab, alemtuzumab a kladribín [11].

3.3. Opis intervencie (B0001)

Okrelizumab (OCR) je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava na B-lymfocyty exprimujúce povrchový antigén CD20.

Odporúčaná dávka OCR je 920 mg podávaná subkutánne (s.c.) do brucha raz za 6 mesiacov. Krátko pred každým podaním OCR injekcie sa ako premedikácia má podať 20 mg perorálneho (p.o.) dexametazónu (alebo ekvivalentu) a p.o. antihistaminikum (napr. dezloratadín alebo ekvivalent) pre zníženie rizika vzniku lokálnych a systémových reakcií na injekciu (z angl. Injection Reactions, IR). Okrem toho sa tiež môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) podaným krátko pred každou injekciou [12].

Dávkovanie v držiteľom registrácie (DR) predloženom farmakoekonomickom rozbere (FER) [13] je v súlade s dávkovaním uvedeným v Súhrne charakteristických lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC).

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Ocrevus nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan) a nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) [14].

Aktuálne znenie indikácie podľa SPC [12]:

Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex (RSM), ktorí majú aktívne ochorenie definované klinickými znakmi alebo nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia.

Ocrevus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s včasnou primárne progresívnou sklerózou multiplex (PPSM) v zmysle trvania ochorenia a miery funkčného zneschopenia a s nálezmi zo zobrazovacieho vyšetrenia typickými pre zápalovú aktivitu.

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok je v súčasnosti kategorizovaný s rovnakým indikačným obmedzením (IO), ako DR navrhuje v žiadosti o kategorizáciu lieku Ocrevus 920 mg injekčný roztok. DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzavretú zmluvu o podmienkach úhrady lieku Ocrevus 300 mg koncentrát na infúzny roztok, na základe ktorej je neverejná úhrada za balenie lieku dohodnutá vo výške ■■■ €.

V súčasnosti prebieha konanie vo veci žiadosti o rozšírenie IO lieku Ocrevus 300 mg o indikáciu na liečbu dospelých pacientov s diagnózou relapsujúcich foriem SM podľa aktuálnych McDonaldových kritérií s aktivitou ochorenia definovanou klinickými alebo zobrazovacími metódami, ktorých neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane (v prvej línii liečby). V čase prípravy aktuálneho hodnotenia nebolo vydané právoplatné rozhodnutie [15].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR žiada o kategorizáciu lieku Ocrevus 920 mg injekčný roztok sol inj 1x23 ml/920 mg (liek.inj.skl.). DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje pre túto indikáciu úhrady vo výške ■■■ € za balenie, ktorá zodpovedá zľave ■■■ % zľave z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni vo výške 9 910,56 €.

Navrhované IO:

Hradená liečba sa môže indikovať:

1. u dospelých pacientov s aktívnou relapsujúcou formou SM (v súlade s aktuálnymi McDonaldovými kritériami), ak ich neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane a u ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba minimálne dvomi liekmi prvej línie s rozdielnym mechanizmom účinku (obvykle najmenej jeden rok podávania). U týchto pacientov sa vyskytol za predchádzajúci rok počas liečby aspoň 1 závažný relaps liečený kortikosteroidmi, alebo

zvýšenie EDSS aspoň o jeden stupeň, alebo nárast počtu T2-hyperintenzitných lézií na MRI v porovnaní s predchádzajúcim nálezom, alebo nárast počtu gadolínium-zvýrazňujúcich lézií minimálne o 1

2. u dospelých pacientov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou formou SM, definovanou 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvýrazňujúcimi léziami na MR mozgu alebo 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a významným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MR. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru.

Ďalšia liečba relapsujúcich foriem SM nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:

- a) v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe,
- b) zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka,
- c) pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolínium zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby,
- d) EDSS 6 a viac.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava a na Neurologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou Nové Zámky na Špecializovanej neurologickej ambulancii, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu Liptovský Mikuláš, , na Neurologickom oddelení Nemocnice AGEL Levoča a.s. a na Špecializovanej neurologickej ambulancii Nemocnice AGEL Komárno s.r.o..

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: NEU

Predchádzajúci súhlas ZP: áno

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme DR požadované IO, nakoľko je v súlade s SPC lieku Ocrevus. DR navrhované IO je voči indikácii špecifikovanej v SPC lieku zúžené. Akceptujeme navrhované preskripčné obmedzenie.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantný komparátor okrelizumab v intravenózne forme (i.v.) v súlade s predpokladmi DR.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Intravenózna forma (i.v.) lieku Ocrevus je v súčasnosti kategorizovaná s rovnakým IO, ako DR navrhuje pre s.c. formu lieku. DR predpokladá, že s.c. forma OCR bude v praxi nahrádzať najmä i.v. formu OCR. S uvedeným predpokladom súhlasíme.

Okrelizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava na B-lymfocyty exprimujúce povrchový antigén CD20.

V rámci odporúčaného dávkovania lieku Ocrevus 300 mg sa má úvodná dávka 600 mg rozdeliť do dvoch samostatných i.v. infúzií – prvá ako 300 mg i.v. infúzia, po ktorej sa o 2 týždne neskôr podá druhá 300 mg infúzia. Ďalšie dávky OCR sa podávajú vo forme jednej 600 mg i.v. infúzie raz za 6 mesiacov. Prvá ďalšia dávka 600 mg sa má podať 6 mesiacov od prvej úvodnej infúzie. Krátko pred každým podaním OCR infúzie sa ako premedikácia má podať 100 mg metylprednizolónu i.v. (alebo ekvivalentu) približne 30 minút pred podaním OCR a antihistaminikum

približne 30 – 60 minút pred podaním OCR. Okrem toho sa tiež môže zväziť premedikácia antipyretikom (napr. paracetamolom) približne 30 – 60 minút pred každou infúziou [12].

Dávkovanie v predložennom FER [13] je v súlade s dávkovaním uvedeným v SPC lieku [12].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme ostatné dostupné DMT, nakoľko predpokladáme, že subkutánna forma OCR bude nahrádzať intravenóznou formu OCR.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

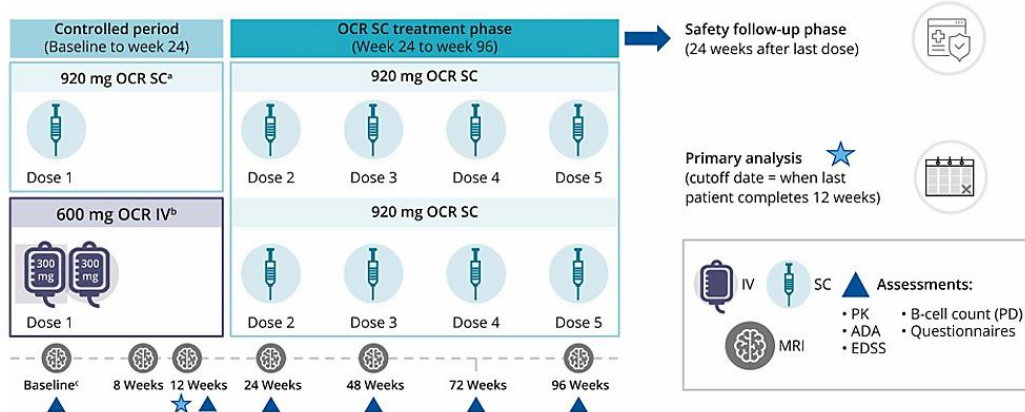
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT05232825	OCARINA II	OCR s.c.	OCR i.v.	236 (118:118)	Ukončená 06/2025

Vysvetlivky: Komparatívna fáza štúdie mala trvať 24 týždňov, následne boli pacienti v oboch ramenách liečení OCR s.c., čím vznikli ramená OCR s.c./s.c. a OCR i.v./s.c.

Zdroj: [13,16, 17]

Obrázok 2: Dizajn štúdie OCARINA II



ADA = protilátka proti lieku (z angl. Antidrug Antibody); PD = farmakodynamika; PK = farmakokinetika

Zdroj: [17]

Čas analýzy dát

Primárna analýza bola vykonaná 12 týždňov od podania prvej dávky liečiva. Následné analýzy sa vykonali v 24. týždni a následne v 24-týždňových intervaloch až do 96. týždňa od podania prvej dávky liečiva. Čas zberu údajov (z angl. Data Cut-off, DCO) pre hodnotenie farmakokinetických (PK) ukazovateľov bol 03/2023 (posledný pacient

dosiahol 12. týždeň od podania prvej dávky liečiva). Pre ostatné ukazovatele bol DCO 10/2026 s mediánom trvania liečby 64,1 týždňa (24,1 – 82,1) v ramene OCR i.v./s.c. a 63,6 týždňa (40,3 – 83,0) v ramene OCR s.c./s.c.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Mortalita v klinickej štúdií OCARINA II nebola sledovaná ako ukazovateľ účinnosti.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Celková expozícia liečivu a maximálna sérová koncentrácia [13, 17]

Tabuľka 4: Relatívna systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako pomer geometrických priemerov plochy pod krivkou v týždňoch 1 – 12 v štúdií OCARINA II (primárny ukazovateľ)

PK ukazovateľ	Porovnanie	Počet pacientov	Pomer geometrických priemerov ^a (90 % CI)
AUC _{T1-12} (µg/ml) × dni	OCR s.c. vs. OCR i.v.	116 vs. 116	1,2851 (1,2258 - 1,3473)

Vysvetlivky: AUC – plocha pod krivkou (z angl. Area Under Curve); CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Odhady boli získané pomocou lineárneho regresného modelu: $\log(\text{PK ukazovateľ}) = \text{liečba} + \text{východisková telesná hmotnosť} (< 70 \text{ kg vs } \geq 70 \text{ kg}) + \text{podtyp ochorenia (RMS vs PPMS)} + \text{región (USA vs zvyšok sveta)}$.

^a Pomer geometrických priemerov v skúšanej liečebnej skupine (rameno s.c. voči i.v. referenčnej liečebnej skupine (rameno i.v.)).

Zdroj: [13, 17]

Tabuľka 5: Relatívna systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako pomer geometrických priemerov plochy pod krivkou v týždňoch 1 – 24 v štúdií OCARINA II (exploratívna analýza)

PK ukazovateľ	Porovnanie	Počet pacientov	Pomer geometrických priemerov ^a (90 % CI)
AUC _{T1-24} (µg/ml) × dni	OCR s.c. vs. OCR i.v.	116 vs. 116	1,2741 (1,2103 - 1,3411)

Vysvetlivky: AUC – plocha pod krivkou (z angl. Area Under Curve)

Odhady boli získané pomocou lineárneho regresného modelu: $\log(\text{PK ukazovateľ}) = \text{liečba} + \text{východisková telesná hmotnosť} (< 70 \text{ kg vs } \geq 70 \text{ kg}) + \text{podtyp ochorenia (RMS vs PPMS)} + \text{región (USA vs zvyšok sveta)}$.

^a Pomer geometrických priemerov v skúšanej liečebnej skupine (rameno s.c. voči i.v. referenčnej liečebnej skupine (rameno i.v.)).

Zdroj: [13, 17]

Tabuľka 6: Priemerná systémová expozícia liečivu, vyjadrená ako priemer plochy pod krivkou a maximálna sérová koncentrácia (C_{max}) OCR, obe v týždňoch 1 – 24 štúdie OCARINA II.

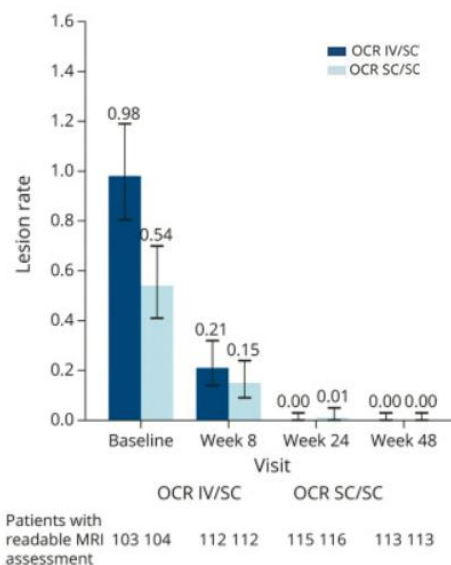
PK ukazovateľ	Liečebné rameno	Počet pacientov	Priemer (SD)
AUC _{T1-24} (µg/ml) × dni	OCR s.c.	116	3730 (1030)
	OCR i.v.	116	2970 (921)
C _{max} v 1. - 24. týždni, µg/ml	OCR s.c.	116	132 (31,9)
	OCR i.v.	116	137 (29,5)

Vysvetlivky: SD – smerodajná odchýlka (z angl. Standard Deviation)

Zdroj: [13, 17, 15]

Výskyt lézií

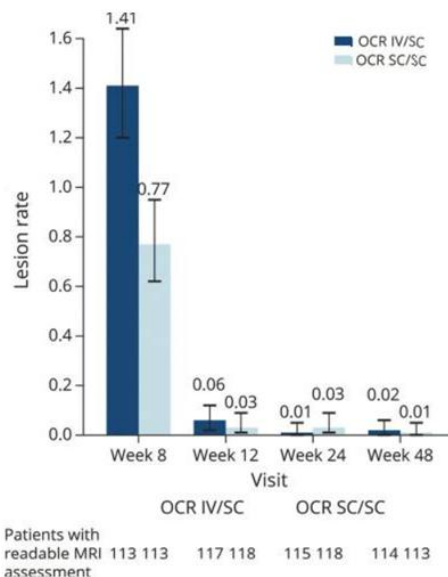
Obrázok 3: Výskyt T1Gd+ lézií u pacientov v štúdiu OCARINA II



Vysvetlivky: Miera výskytu lézií (lesion rate) bola vypočítaná ako celkový počet lézií delený počtom pacientov s čitateľným hodnotením MRI. Na začiatku štúdie v ramene OCR i.v./s.c. nemalo 78 zo 103 pacientov (75,7 %) žiadne lézie a 11 zo 103 pacientov (10,7 %) malo ≥ 4 lézie, v ramene s.c. nemalo 82 zo 104 pacientov (78,8 %) žiadne lézie a 5 zo 104 (4,8 %) malo ≥ 4 lézie.

Zdroj: [17]

Obrázok 4: Výskyt nových/zväčšených T2 vážených lézií v štúdiu OCARINA II



Vysvetlivky: Miera výskytu nových/zväčšených lézií (lesion rate) je hodnotená voči predchádzajúcej návšteve pacienta.

Zdroj: [17]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Tabuľka 7: Výsledky analýzy kvality života v klinickej štúdii OCARINA II pomocou Dotazníka spokojnosti pacienta so spôsobom podania liečby (z angl. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire, TASQ) v 1. deň liečby

„Nakoľko spokojný(á) alebo nespokojný(á) ste s postupom podávania [s.c. injekcie/i.v. infúzie]?“	OCR s.c.	OCR i.v.
Veľmi spokojný(a) alebo spokojný(á)	94,9 %	89,5 %
Ani spokojný(a) ani nespokojný(á)	3,4 %	8,8 %
Nespokojný(á) alebo veľmi nespokojný(á)	0,9 %	1,8 %
„Čo si myslíte o čase, ktorý vám zaberie podávanie [s.c. injekcie/IV infúzie]?“		
Príliš krátky	6,8 %	1,8 %
Tak akurát	91,5 %	61,4 %
Príliš dlhý	1,7 %	36,8 %
„Cítite sa fyzicky obmedzovaný(á) niektorými vedľajšími účinkami v mieste podávania lieku (napr. pri vykonávaní každodenných činností)?“		
Vôbec nie	81,2 %	86,0 %
Trochu	14,5 %	11,4 %
Do určitej miery	3,4 %	2,6 %
Celkom dosť	0,9 %	0 %
Veľmi	0 %	0 %
„Nakoľko pohodlné bolo pre vás podávanie s.c. injekcie/i.v. infúzie?“		
Veľmi pohodlné	56,4 %	29,8 %
Pohodlné	31,6 %	50,0 %
Ani pohodlné ani nepohodlné	10,3 %	17,5 %
Nepohodlné	1,7 %	2,6 %
Veľmi nepohodlné	0 %	0 %

Zdroj: [13]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť OCR s.c. bola sledovaná v klinickej štúdii OCARINA II, ktorá je opísaná vyššie v kapitole 4.1. Medián trvania liečby v čase DCO pre analýzu bezpečnosti je uvádza Obrázok 5.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [17]

Obrázok 5: Výsledky bezpečnosti v klinickej štúdií OCARINA II

Variable ^a	Controlled period		Treatment phase		Patients who received at least 1 dose of OCR SC 920 mg ^c (N = 233)
	OCR IV/SC (N = 118)	OCR SC/SC (N = 118)	OCR IV/SC ^b (N = 118)	OCR SC/SC ^b (N = 118)	
Time on treatment, wk, median (range)	24.29 (0.1–35.6)	24.14 (22.4–39.7)	64.1 (24.1–82.1)	63.6 (40.3–83.0)	53.71 (1.0–83.0)
Total no. of IV infusions/SC injections, n	118	118	259	380	639
No. of patients with at least 1 AE, ^d n (%)	56 (47.5%)	92 (78.0%)	89 (75.4)	102 (86.4)	175 (75.1)
IR ^e	0	57 (48.3%)	50 (42.4)	70 (59.3)	120 (51.5)
Local IRs	0	54 (45.8%)	50 (42.4)	67 (56.8)	117 (50.2)
Systemic IRs	0	13 (11.0%)	9 (7.6)	18 (15.3)	27 (11.6)
Infusion-related reaction	20 (16.9%)	0	20 (16.9)	NA	NA
Upper respiratory tract infection	9 (7.6%)	8 (6.8%)	14 (11.9)	11 (9.3)	18 (7.7)
COVID-19	5 (4.2%)	8 (6.8%)	6 (5.1)	13 (11.0)	14 (6.0)
UTI	5 (4.2%)	4 (3.4%)	9 (7.6)	7 (5.9)	10 (4.3)
Headache	3 (2.5%)	12 (10.2%)	3 (2.5)	12 (10.2)	12 (5.2)
Patients with at least 1 SAE, n (%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	7 (5.9)	3 (2.5)	6 (2.6)
AEs leading to withdrawal from treatment, n (%)	0	0	0	0	0
AEs leading to modification ^f /interruption, n (%)	6 (5.1%)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	1 (0.4)
Patients with an infection, n (%)	33 (28.0%)	44 (37.3%)	53 (44.9)	59 (50.0)	89 (38.2)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = injection reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCR = ocrelizumab; NA = not applicable; NCI CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UTI = urinary tract infection Wk = week.

AEs were reported in over 5% of patients. Additional information related to SAEs are given in eAppendix.

^a OCR IV/SC = patients randomized to OCR IV 600 mg and who switched to OCR SC 920 mg at week 24; OCR SC/SC = patients randomized to OCR SC 920 mg and who continued to receive this during the treatment phase. Patients who received at least 1 dose of OCR SC 920 mg = patients who received at least 1 dose of OCR SC 920 mg, that is, a combination of patients from OCR IV/SC and OCR SC/SC.

^b Time on treatment is computed as the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus 1 day.

^c Time on treatment is computed as the date of the last OCR SC dose administration minus the date of the first OCR SC dose administration plus 1 day.

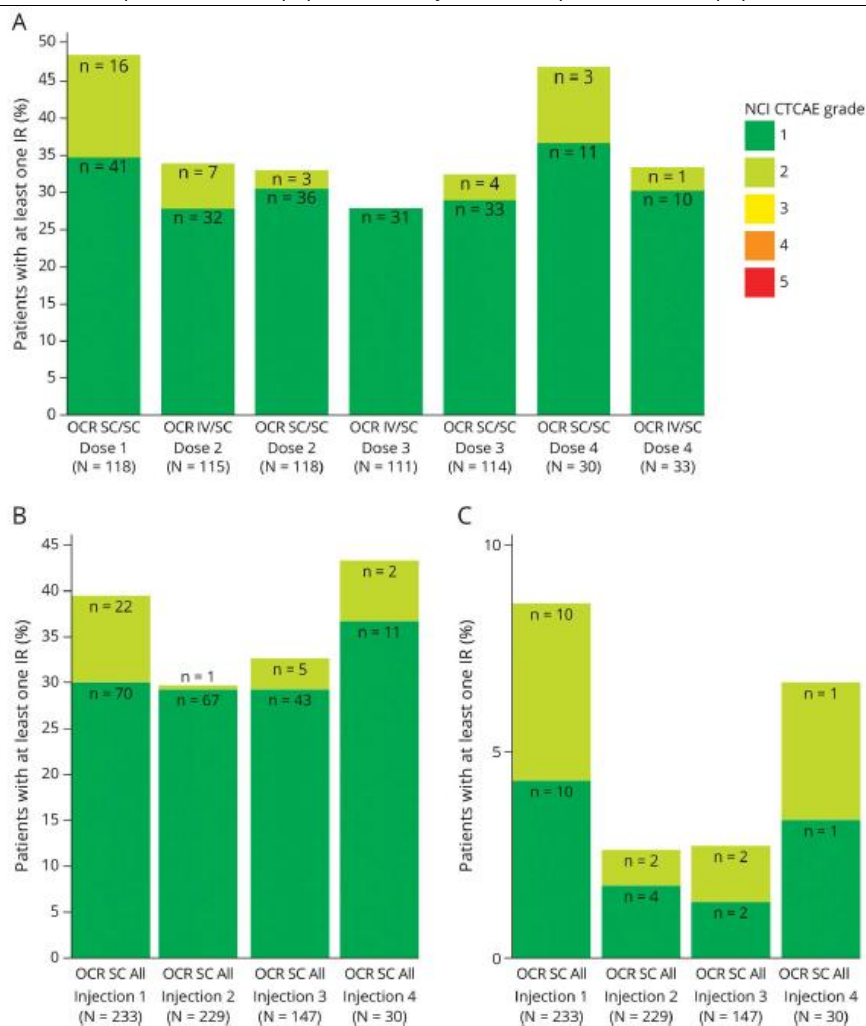
^d AEs were encoded using MedDRA v26.1.

^e IRs were graded based on the NCI CTCAE (v5.0) as per protocol and ranged from grades 1–5 (see eMethods).

^f Dose modification involves interrupting, temporarily discontinuing, or reducing the rate of drug administration.

Zdroj: [17]

Obrázok 6: Podiel pacientov s reakciou na podanie injekcie (z angl. Injection Reaction, IR): A – podiel pacientov s IR podľa ramena liečby; B – lokálne IR pre celú liečenú populáciu; C – Systémové IR pre celú liečenú populáciu



IR = injection reaction; NCI CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; OCR = ocrelizumab; SC = subcutaneous. The percentage of patients with at least 1 IR for the selected injection is calculated as the number of patients with IRs at this injection (n) divided by the number of patients who received the injection per treatment group (N). The reported most extreme NCI CTCAE grade of IRs is used to display the severity of IRs. If patients experience multiple IRs for 1 injection, the maximum most extreme NCI CTCAE grade is displayed per patient and injection. Injection 1 corresponds to dose 2 for patients randomized to the OCR IV/SC arm and dose 1 for patients randomized to the OCR SC/SC arm. Subsequent injections correspond to subsequent doses.

Vysvetlivky: A – Dávka 1 zodpovedá 2. dávke OCR v ramene OCR i.v./s.c. (t.j. 1. dávka s.c. formy v ramene) a 1. dávke OCR v ramene OCR s.c./s. Následné dávky zodpovedajú následným podaniam.

Zdroj: [17]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

DR predložený klinický dôkaz považujeme za adekvátny pre porovnanie účinnosti OCR s.c. voči OCR i.v. Klinická štúdia OCARINA II mala otvorený dizajn, čo môže vytvárať skreslenie výsledkov predovšetkým v analýzach pacientmi reportovaných ukazovateľov. Ďalšou limitáciou je krátke trvanie kontrolovanej fázy štúdie s trvaním 24 týždňov, pričom v tomto období bola podaná len jedna dávka liečiva. Vzhľadom na charakter primárneho ukazovateľa (PK non-inferiorita na základe AUC počas 12 týždňov) však nepovažujeme túto limitáciu za významnú.

Nakoľko protokol klinickej štúdie nie je dostupný, nie je jednoznačný plán štatistickej analýzy dát a nie je možné overiť, či došlo k zmenám v definíciách ukazovateľov, kritériách zahrnutia pacientov do štúdie alebo iných oblastiach. Na základe dostupných informácií bola hranica non-inferiority stanovená na 0,8, čo zodpovedá maximálnej 20 % strate AUC pri s.c. podaní v porovnaní s i.v. podaním OCR. Hranica 0,8 bola podľa DR zvolená podľa

Usmernenia o skúmaní bioekvivalencie pre PK premostenie (z angl. Guideline on the Investigation of Bioequivalence) Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicines Agency, EMA) [17]. Stanovenú hranicu non-inferiority považujeme za akceptovateľnú. Viaceré ukazovatele neboli štatisticky porovnané, uvádzané sú len výsledky s intervalmi spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI), čo sťažuje interpretáciu výsledkov.

Podobná účinnosť OCR i.v. a OCR s.c. je hodnotená na základe surogátnych ukazovateľov, avšak nakoľko účinnosť liečiva preukázateľne koreluje s koncentráciou [18] a ostatné ukazovatele, vrátane zobrazovacích, potvrdzujú minimálne podobnú účinnosť, je tento postup akceptovateľný.

Za limitáciu považujeme tiež chýbajúcu analýzu kvality života spojenej so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life, HRQoL) pomocou všeobecne uznávaného a validovaného dotazníka. Hodnotenie spokojnosti pacientov na základe dotazníka TASQ je dostupné len z prvého dňa liečby, čo nereflektuje možný vývoj spokojnosti pacientov s liečbou v čase.

Pacientske populácie v jednotlivých ramenách štúdie sú do veľkej miery vyvážené, až na menšie rozdiely (napr. podiel mužov bol v ramene OCR i.v. vyšší ako v ramene OCR s.c.).

Externá validita

DR preukazuje non-inferioritu OCR s.c. voči OCR i.v. na základe klinickej štúdie OCARINA II. Ako bolo uvedené vyššie, interná validita tejto štúdie je adekvátna.

Z hľadiska externej validity je potrebné zdôrazniť, že štúdia OCARINA II nehodnotila účinnosť liečby v rámci pacientov spĺňajúcich jednotlivé body navrhovaného IO, t. j. v presne zadefinovaných populáciách pacientov s RSM. V súvislosti s tým boli v štúdi OCARINA II identifikované dve hlavné limitácie v externej validite:

- Štúdia zahŕňala heterogénnu populáciu pacientov so SM (okrem RSM aj PPSM aj SPSM). Primárnym ukazovateľom štúdie OCARINA II bolo preukázanie PK non-inferiority, pričom tento ukazovateľ bol vyhodnotený v celej populácii pacientov, t.j. vrátane pacientov s PPSM a SPSM. Dodatočné analýzy podskupín naznačujú podobnosť v PK ukazovateľoch medzi RSM a PPSM, avšak pri absencii robustného dôkazu nemožno úplne vylúčiť vplyv zahrnutia PPSM a SPSM pacientov na výsledok primárneho ukazovateľa [19].
- Väčšina pacientov spadala do RSM (89 % v oboch ramenách), avšak bez možnosti presného mapovania na jednotlivé skupiny pacientov definované dvoma bodmi navrhovaného IO [16]. Predmetná štúdia tak poskytuje dôkaz o PK non-inferiorite s.c. a i.v. formy OCR v populácii zo štúdie OCARINA II, neumožňuje však zhodnotenie prekryvu medzi populáciou štúdie OCARINA II s populáciou definovanou navrhovaným IO.

OCR bol v i.v. forme na Slovensku kategorizovaný s rovnakým IO ako súčasne DR požaduje pre s.c. formu OCR. V rámci kategorizačného procesu OCR i.v. DR deklaroval prínos výsledkami klinickej štúdie OPERA II, ktorá porovnávala účinnosť OCR i.v. voči interferónu β -1, a tiež na základe sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA) voči komparátorom fingolimod, natalizumab a alemtuzumab, do ktorej vstupovali dáta zo štúdie OPERA II. Rovnaké IO pri hodnotení OCR i.v. a OCR s.c. samo o sebe neimplikuje porovnateľnosť cieľovej populácie v klinických štúdiách, avšak umožňuje limitované využitie dôkazov zo štúdií OPERA I a OPERA II pre zníženie neistoty v súvislosti s limitáciami v externej validite štúdie OCARINA II.

Štúdie OPERA I a II zahŕňali výhradne pacientov s RSM naprieč spektrom aktivity ochorenia, avšak bez explicitnej stratifikácie podľa navrhovaných dvoch bodov IO [20]. V inklúzných a exklúzných kritériách štúdií OCARINA II a OPERA I/II je identifikovateľný čiastočný prekryv populácií; rozdiely v kritériách uvádza Tabuľka 8. V poolovaných výsledkoch OPERA I a OPERA II boli vykonané analýzy podskupín, ktoré naznačujú konzistentnosť liečebného efektu naprieč skúmanými podskupinami RSM, sú však len exploratívne a nie sú určené na validáciu účinnosti v konkrétnych definovaných klinických subpopuláciách [20]. Kombinácia dôkazov zo štúdií OPERA I a OPERA II (klinická účinnosť v populácii RSM s rôznymi charakteristikami) a štúdie OCARINA II (porovnateľnosť s.c. a i.v. formy z hľadiska PK, klinických ukazovateľov a bezpečnosti), spolu s identifikovaným čiastočným prekryvom populácií, predstavuje nepriamy a metodologicky limitovaný prístup k zníženiu neistoty spojenej s externou validitou štúdie OCARINA II. Tento prístup je založený na viacerých predpokladoch (napr. konzistentnosť vzťahu medzi PK a účinnosťou, homogenita liečebného efektu naprieč subtypmi SM), ktoré nie sú dostatočne verifikované. Pretrvávajú preto neistota v súvislosti s absenciou priamej klinickej validácie u pacientov spĺňajúcich jednotlivé body navrhovaného IO.

Tabuľka 8: Najvýznamnejšie rozdiely v podmienkach účasti v štúdiách OPERA I a II a OCARINA II

	OPERA I + OPERA II	OCARINA II
Ochorenie	relapsujúce formy SM (PPSM vylúčené v rámci exklúzyčných kritérií)	relapsujúce formy SM a PPSM
Aktivita ochorenia	aktívne ochorenie s potvrdenými relapsami	bez potreby preukázaných relapsov ochorenia
Vekové ohraničenie	18 – 55 rokov	18 – 65 rokov
EDSS	0 – 5,5	0 – 6,5
McDonald kritériá	2010	2017

Zdroj: [16, 21, 22]

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme použitie analýzy minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis, CMA) nakoľko akceptujeme predpoklad podobnej účinnosti OCR s.c. a OCR i.v. na základe výsledkov štúdie OCARINA II. Vzhľadom na typ analýzy sa k niektorým aspektom modelovania z dôvodu irelevantnosti nevyjadrujeme.

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

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

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

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Evidujeme diskrepanciu v podiele pacientov predliečených i.v. formou OCR vstupujúcich do modelovania. V modeli je aplikovaný predpoklad novozačínajúcich pacientov s liečbou OCR s.c. [REDACTED]

[REDACTED]. Nakoľko zapracovanie úpravy by nemalo významný vplyv na výsledok, nastavenie DR sme v CMA nemenili. V ostatných nastaveniach populácie v CMA sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Akceptujeme predpoklad podobnej klinickej účinnosti OCR i.v. a OCR s.c. na základe výsledkov štúdie OCARINA II.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Údaje o kvalite života spojené so zdravím vzhľadom na použitú analýzu CMA nehodnotíme.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predpoklad podobnej bezpečnosti OCR i.v. a OCR s.c. na základe výsledkov štúdie OCARINA II. V ramene OCR s.c. resp. OCR s.c./s.c. bol síce vyšší výskyt IR, avšak tieto boli len stupňa 1 a 2, ich modelovanie by preto nemalo zásadný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. Time on Treatment, TOT)

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

Jednotkové náklady na lieky

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

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme absenciu modelovania následnej liečby založenú na predpoklade rovnakej následnej liečby po i.v. a s.c. forme podávania OCR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

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

Ostatné náklady

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

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, OCR s.c. dosahuje inkrementálne náklady voči OCR i.v. vo výške ■■■ € a je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Liek Ocrevus s.c. je pri navrhovanej neverejnej úhrade ■■■ € za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 9: Výsledky CMA podľa NIHO

Výsledky	OCR s.c.	OCR i.v.
Náklady (€)		
Lieky	■■■	■■■
Premedikácia		
Podanie		
Spolu	■■■	■■■
OCR s.c. vs.		
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 10: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že pri uvedenej NIHO nákladovo-efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z tohto dôvodu nepovažujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo-efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistotu predstavuje patientska populácia v štúdií OCARINA II, ktorá úplne nezodpovedá navrhovanému IO lieku Ocrevus s.c. Štúdia OCARINA II zahŕňala heterogénnu populáciu pacientov so SM (vrátane RSM, PPSM a SPSM) a preukázala PK non-inferioritu s.c. formy OCR voči i.v. forme OCR v celej tejto populácii. Neurčité mapovanie podskupín v rámci RSM pacientov v štúdií OCARINA II zároveň neumožňuje stanovenie prekrytia populácie zo štúdie s populáciou podľa navrhovaného IO (viac v kapitole 4.5).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklad DR o pacientoch v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientoch v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). DR rozpočítal PSVL na základe predpokladanej penetrácie na polročné intervaly, pričom štandardne preferujeme rozpočítanie PSVL na jednotlivé roky. DR zároveň pri PSVL vyjadril penetráciu nesprávnym spôsobom, a to ako [REDACTED], čo nie je v súlade s definíciou penetrácie podľa Metodickéj príručky MZ SR o podrobnostiach FER [23]. Nakoľko zmena by nemala významný vplyv na výsledok nastavenie DR akceptujeme.

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

Akceptujeme ostatné nastavenia DR v modeli dopadu na rozpočet. Nezistili sme nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. V modeli BIA sme nerobili zmeny, preto je výsledok nastavenia NIHO zhodný so základným scenárom DR.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa základného scenára DR a nastavenia NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na OCR s.c. pri navrhovanej úhrade (■ €)*	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu OCR i.v.*	■	■	■
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■

*vrátane premedikácie a podania

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Na základe podobnosti účinku nepredpokladáme prínosy a straty na zdraví v porovnaní s komparátorom. Pri liečbe OCR s.c. môže dôjsť reakciám na podanie injekcie, avšak na základe výsledkov klinickej štúdie OCARINA II boli tieto reakcie prevažne stupňa 1, ktoré zvyčajne nevyžadujú špecifickú zdravotnú starostlivosť.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti s profesionálnymi hodnotami.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Hradenie OCR s.c. nezvýši objem spotrebovaných 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, C0002, B0004, B0008)

Zaradením subkutánnej formy lieku Ocrevus sa zjednoduší a zrýchli proces poskytovania zdravotnej starostlivosti v hodnotených indikáciách.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Zaradenie subkutánnej formy lieku Ocrevus poskytne pacientom a lekárom alternatívu k intravenózne forme. Rozhodovanie o vhodnosti liekovej formy by mal vykonať lekár s ohľadom na zdravotný stav a preferencie pacienta.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nie sú dostupné informácie o patientskych očakávaniach v súvislosti s liekom Ocrevus s.c.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti s rovnosťou v prístupe.

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

V súvislosti so zjednodušením a zrýchlením podávania OCR očakávame pozitívny vplyv na prácu a každodenný život.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti s komunikáciou medzi lekárom a pacientom.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Neboli identifikované relevantné aspekty v súvislosti so zraniteľnými patientskymi skupinami. Pri oboch formách podávania lieku Ocrevus sú definované rovnaké usmernenia liečby zraniteľných pacientov.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] Schoeller M., Kráľovič N.: Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL86; 2024; Bratislava: NIHO. Dostupné 04/2026 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2024/08/NIHO_okrelizumab-Ocrevus_SM-1L_hodnotenie-ZHL86-1.pdf
- [2] Piroš M., Piovarčí I.: Liečivo ofatumumab (Kesimpta) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcimi formami sklerózy multiplex s neurologickým deficitom ≤ 4,0 EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL166; 2025; Bratislava: NIHO. Dostupné 04/2026 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2025/03/NIHO_ofatumumab-Kesimpta_RSM_hodnotenie-ZHL166.pdf
- [3] Zagrapanová J., Juráková J.: Liečivo tegomil-fumarát (Riulvy) na liečbu pediatrických a dospelých pacientov relapsujúco-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s neurologickým deficitom ≤ 4,0 EDSS. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL220; 2026; Bratislava: NIHO. Dostupné 04/2026 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2026/02/NIHO_TMF_Riulvy_RRMS_hodnotenie_ZHL220.pdf
- [4] Slovenský zväz Sclerosis Multiplex; Kurtzkeho EDSS škála; Dostupné 04/2026 z <https://www.szsm.sk/novinka/23512/kurtzkeho-edss-skala>
- [5] Lublin F. D., Reingols S. C., Cohen J. A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286. Dostupné 04/2026 z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4117366/>
- [6] Daňová M., Belan V.: Magnetická rezonancia a sclerosis multiplex; *Neurol. praxi* 2014; 15(2): 77–82; Dostupné 04/2026 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2014/02/07.pdf>
- [7] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. Dostupné 04/2026 z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275977/>
- [8] Donáth, V. Prvé príznaky sclerosis multiplex a význam včasnej liečby. *Via pract.*, 2017, 14(5): 240–242. Dostupné 04/2026 z <https://www.solen.sk/storage/file/article/a5f336758b132facbac3e772647d4869.pdf>
- [9] Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(8):621-625. doi:<https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>. Dostupné 04/2026 z <https://jnnp.bmj.com/content/88/8/621>
- [10] Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J. a kol.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018, Vol. 24(2) 96–120. Dostupné 04/2026 z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353550/>
- [11] Freeman, Léorah et al. “High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.” *CNS drugs* vol. 36,12 (2022): 1285-1299. doi:10.1007/s40263-022-00965-7
- [12] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ocrevus. Dostupné 04/2026 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_sk.pdf
- [13] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ocrevus 920 mg; Verejná verzia dokumentu dostupná na kategorizačnom portáli MZ SR <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39104>
- [14] EMA; Authorisation details Ocrevus; Dostupné 04/2026 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus#authorisation-details>
- [15] DR; Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny; Ocrevus 300 mg; Dostupné 04/2026 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28950>
- [16] ClinicalTrials.gov; A Phase III, Non-Inferiority, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study To Investigate The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety And Radiological And Clinical Effects Of Subcutaneous Ocrelizumab Versus Intravenous Ocrelizumab In Patients With Multiple Sclerosis (Ocarina II); Dostupné 04/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05232825>
- [17] Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj KW, et al., Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple. Results of the Phase 3 OCARINA II Study. *Neurology*. 2025;104(9):e213574. doi:10.1212/WNL.0000000000213574; Dostupné 04/2026 z <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000213574>
- [18] Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, Kletzl H, Günther A, Manfrini M, Model F, Mercier F, Petry C, Wing Q, Koendgen H, Smith T, Kappos L. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Feb 15;10(2):e200094. doi: 10.1212/NXI.0000000000200094. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Mar 27;10(3):e200120. doi: 10.1212/NXI.0000000000200120. PMID: 36792367; PMCID: PMC9931184.
- [19] Gibiansky, Ekaterina et al. “Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO.” *British journal of clinical pharmacology* vol. 87,6 (2021): 2511-2520. doi:10.1111/bcp.14658
- [20] Turner, Benjamin et al. “Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis.” *Journal of neurology* vol. 266,5 (2019): 1182-1193. doi:10.1007/s00415-019-09248-6

[21] ClinicalTrials.gov; A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis; Dostupné 04/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01247324>

[22] ClinicalTrials.gov; A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis; Dostupné 04/2026 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01412333>

[23] MZ SR; Metodická príručka MZ SR o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 04/2026 z <https://www.mzsr.sk/?kategorizacia-liekov-1>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. ani žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.