

## Liečivo rizankizumab (Skyrizi) na liečbu pacientov s ložiskovou psoriázou

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

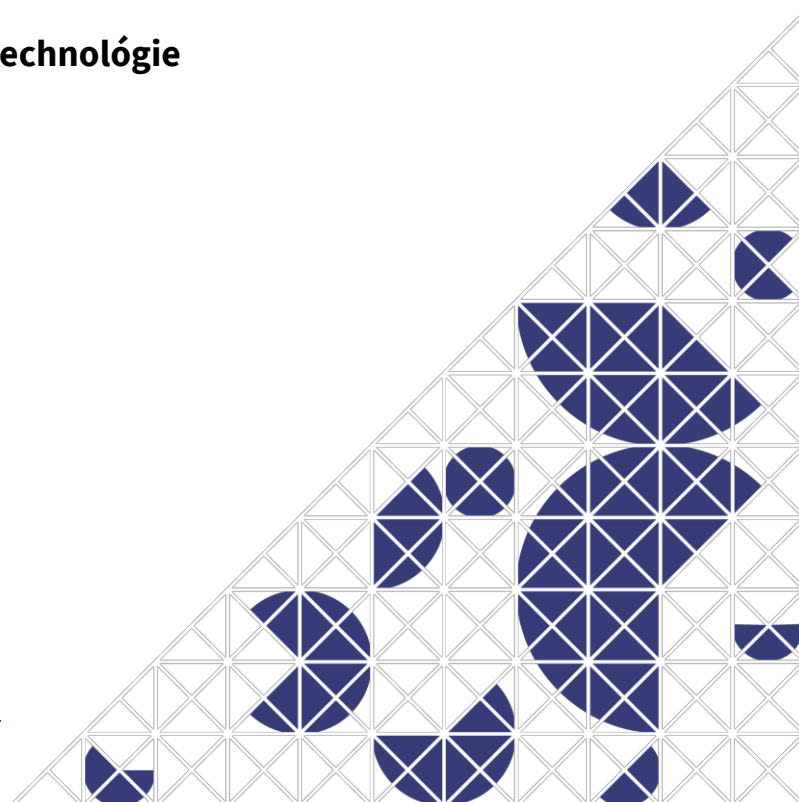
Číslo žiadosti:  
23321

ATC skupina:  
L04AC18

ŠÚKL kód:  
1347D

Publikované dňa:  
17.10.2022

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  
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 1/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritéria .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	12
3. Úvod .....	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	25
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	29
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	29
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	29
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	32
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	34
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	35
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	35
6.2. Základný scenár predložený DR .....	35
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	36
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	38
7.1. Etická analýza .....	38
7.2. Organizačné aspekty .....	39
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	39
7.4. Právne aspekty.....	40
8. Zdroje.....	42

9. Appendix .....	44
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	44
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	44
9.3. Vstupy patientských organizácií bez konfliktu záujmov .....	48
9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov .....	51
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	51
9.6. Validita klinických štúdií .....	52

## Tabuľky

<i>Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria</i> .....	9
<i>Tabuľka 2: Odhad DR počtu pacientov, ktorí budú liečení RIZ</i> .....	14
<i>Tabuľka 3: Počet pacientov, ktorým bol podaný liek Skyrizi</i> .....	15
<i>Tabuľka 4: Podiel zastúpenia komparátorov pre jednotlivé línie liečby ložiskovej psoriázy podľa komerčného prieskumu v konaní ID 22370.</i> .....	17
<i>Tabuľka 5: Zastúpenie biologických liekov na ložiskovú psoriázu v jednotlivých líniách liečby.</i> .....	18
<i>Tabuľka 6: Randomizované kontrolované štúdium s liečivom RIZ na sledovanie účinnosti s relevantným komparátorom a s komparátorom, ktorý predstavoval vstup pre nepriame porovnanie</i> .....	23
<i>Tabuľka 7 NMA Armstrong et al. 1</i> .....	24
<i>Tabuľka 8: NMA Armstrong et al. 2</i> .....	25
<i>Tabuľka 9: Porovnanie výskytu AE v štúdií IMMerge</i> .....	26
<i>Tabuľka 10: Výskyt AE v NMA2 Armstrong et al.</i> .....	26
<i>Tabuľka 11: Hodnoty zmeny v utilitách na základe odpovede na liečbu použité v modely</i> .....	31
<i>Tabuľka 12: Náklady za liečivá použité v modely</i> .....	32
<i>Tabuľka 13: Výsledok základného scenára podľa DR</i> .....	32
<i>Tabuľka 14: Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO</i> .....	33
<i>Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty</i> .....	34
<i>Tabuľka 16: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO bez akceptovania predpokladu o vstupe do hypotetického sveta bez RIZ</i> .....	36
<i>Tabuľka 17: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO pri nákladovo efektívnej úhrade RIZ</i> .....	37
<i>Tabuľka 18: Vstup od odborníka A</i> .....	44
<i>Tabuľka 19: Vstup od odborníka B</i> .....	46
<i>Tabuľka 20: Vstup od patientskej organizácie</i> .....	48
<i>Tabuľka 21: Žiadosť o súčinnosť 1</i> .....	51
<i>Tabuľka 22: Žiadosť o súčinnosť 2</i> .....	51
<i>Tabuľka 23: Žiadosť o súčinnosť 3</i> .....	52
<i>Tabuľka 24: Žiadosť o súčinnosť 4</i> .....	52
<i>Tabuľka 25: NMA Armstrong 1 Checklist validity</i> .....	52
<i>Tabuľka 26: NMA Armstrong 2 Checklist validity</i> .....	53

## Obrázky

Obrázok 1: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	36
---	----

## Použité skratky

ADA	adalimumab
AE	adverse event; nežiadúci účinok
AEs	adverse events, nežiadúce účinky
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
APR	apremilast
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BIM	bimekizumab
BL	biologická liečba
BRO	brodalumab
BSA	body surface area; oblasť telesného povrchu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CER	certolizumab
CrI	credibility interval; interval hodnovernosti
DLQI	dermatology life quality index – index dermatologickej kvality života
DR	držiteľ registrácie hodnotenej zdravotnej technológie
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FUM	fumaderm
GUS	guselkumab
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IGRA	Interferón Gamma Release Assay
IL	interleukín
INF	infliximab
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IXE	ixekizumab
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MCV	maximálna cena lieku vo verejnej lekárni
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MTX	metotrexát
MZSR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence; Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NMA	network meta-analysis; sieťová meta-analýza
ONK	Onkológ
OR	odds ratio; pomer šancí
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PASI	psoriasis area severity index - index závažnosti plôch so psoriázou

PLA	placebo
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	randomized controlled trial; randomizovaná kontrolovaná štúdia
RIZ	rizankizumab
s.c.	Subkutánna forma
SAE	serious adverse event; závažný nežiadúci účinok

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- nevyhovieť žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Skyrizi s účinnou látkou rizankizumab (ďalej len „RIZ“) v indikácii liečby pacientov s ložiskovou psoriázou, pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ██████████ € za balenie, čo zodpovedá ██████████ % zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

### Odôvodnenie

- Ložisková psoriáza je chronické autoimunitné ochorenie kože. Prejavuje sa dobre ohraničenými začervenanými ložiskami na koži veľkosti 1 – 10 cm s prekrývajúcimi sa šupinkami. Ložiská sú lokalizované najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluetálnej ryhe a na extenzorovej strane laktov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože. Ochorenie je v súčasnosti nevyliciteľným, miera jeho závažnosti a postihnutie pacienta kolíše v čase.
- RIZ je v znižovaní rozsahu a závažnosti psoriázy štatisticky významne účinnejší oproti secukinumabu (ďalej len „SEK“) a tildrakizumabu (ďalej len „TIL“) a štatisticky nevýznamne účinnejší oproti ixekizumabu (ďalej len „IXE“) a brodalumabu (ďalej len „BRO“) s porovnateľnou úrovňou bezpečnosti. V ukazovateli PASI 75 (ktorý určuje závažnosť postihnutia psoriázou) dosiahol RIZ 89.2% (CrI 86.9%, 91.3%), BRO 88.7% (CrI 86.5%, 90.8%), TIL 100 mg 62.9% (CrI 57.3%, 68.4%), IXE 88.8% (CrI 86.5%, 90.9%) a SEK 83.1% (CrI 80.2%, 85.7%). Dôkazy o tomto účinku majú metodologické nedostatky a čiastočné rozdiely v zahrnutej populácii. Nie sú dôkazy dostatočnej kvality o zvýšení kvality života pri liečbe RIZ.
- **RIZ pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model, v ktorom RIZ dosiahol prínos voči komparátorom a bol voči nim dominantný.

V predložennom modeli NIHO identifikoval viacero závažných nedostatkov, z ktorých niektoré pramenili zo zmeny situácie v kategorizácii, niektoré neboli v súlade s klinickou praxou a niektoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok RIZ voči komparátorom. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje RIZ voči komparátoru IXE ICUR 53 877 €/ 1 QALY, voči komparátoru SEK 79 421€/ 1 QALY, voči komparátoru BRO 110 295 € / 1 QALY a voči komparátoru TIL 122 735 €/ 1 QALY, nakoľko prahová hodnota je ██████████ € / 1 QALY, tak RIZ nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Aby bol RIZ nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ██████████ € za balenie, čo predstavuje zľavu ██████████ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 899.76 €.

#### Poznámka

- Kritéria 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	31.01.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	Prvý začiatok plynutia lehoty: 07.02.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie) Rozhodný začiatok plynutia lehoty: 01.07.2022 (deň odpovede na výzvu MZ zo dňa 24.6.2022)
Zverejnenie projektového protokolu	19.07.2022
Oslovenie DR na doplnenie podkladov, Výzva na doplnenie žiadostí, alebo príloh.	24.06.2022
Odpoveď DR	30.06.2022
Zverejnenie odporúčania	17.10.2022
Celkové trvanie hodnotenia	Od prvého začiatku plynutia lehoty: 252 dní Od rozhodného začiatku plynutia lehoty: 109 dní



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť rizankizumab v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa rizankizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva rizankizumab?

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v Tabuľka 1.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s ložiskovou psoriázou.</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: L40.0</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Psoriasis</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so stredne závažnou a závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú indikovaný na systémovú terapiu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA, keď predchádzajúca systémová liečba nebola dostatočne účinná, alebo majú kontraindikácie, alebo intoleranciu na inú systémovú liečbu zo skupiny protilátok proti TNF-<math>\alpha^3</math>, alebo inhibítorov IL<sup>4</sup>.</li> <li>• Ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou, ak sa po šestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou rizankizumab nedostaví liečebný účinok.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rizankizumab podávaný dvomi 75 mg SC<sup>5</sup> injekciami každých 12 týždňov. Prvé dve dávky podané v rozmedzí štyroch týždňov. Rizankizumab patrí do skupiny protilátkovej terapie, teda biologickej liečby. Má zmierňovať prejavy psoriázy tým, že inhibuje mediátory zápalu, zameriava sa špecificky na IL - 23.</li> </ul> <p>MeSH: risankizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komparátormi sú liečivá, ktoré sú hrazené pri zlyhaní 2. línie liečby (1. línie biologickej liečby), ktoré majú dostatočné zastúpenie v slovenskej klinickej praxi, alebo je predpokladom, že ho získajú. Patria sem biologické liečby inhibítormi IL-17 sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a inhibítormi IL-23 tildrakizumabom.</li> </ul> <p>MeSH: tildrakizumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

<sup>3</sup> Tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$

<sup>4</sup> Interleukín

<sup>5</sup> Subkutánnymi; podkožnými

Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PASI</b><sup>6</sup> (0 – 72 bodov) určuje závažnosť postihnutia psoriázou. Čím vyššie skóre, tým závažnejšie ochorenie.</li> <li>• <b>DLQI</b><sup>7</sup> (0 – 30 bodov) Čím vyššie skóre, tým väčší má ochorenie a liečba dopad na kvalitu života pacienta.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

<sup>6</sup> Psoriasis area severity index; index závažnosti plôch so psoriázou

<sup>7</sup> Dermatology life quality index; index dermatologickej kvality života

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>8</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Vysvetlenia ku 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.

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence

*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 hodnotených 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**

V dňoch 14 až 18.4. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol v dňoch 14 až 18.4.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Počet identifikovaných klinických štúdií je 5.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použitých päť druhov dát. Dáta od DR (1 relevantná publikácia), dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), dáta z medicínskych databáz a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MP) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality klinických štúdií a rizika bias bolo vykonané na základe dotazníku ISPOR Jansen et al. [1].

### **2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie**

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [www.niho.sk](http://www.niho.sk) dňa 5.5.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 27.5.2022 oslovení hlavný a krajský odborníci Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre dermatológiu. Obdržali sme odpovede od dvoch odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a kontaktované dňa 1.6.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Spoločnosť psoriatikov a atopikov SR, OZ Bodkáčik). Obdržali sme odpoveď od OZ Bodkáčik.

## Vysvetlenie ku 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 privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 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 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. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 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 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. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

## 3. Úvod

### 3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre 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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

#### 3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [2]

Psoriáza je chronické zápalové kožné ochorenie, ktoré sa môže prejavovať rozmanitými hlavne kožnými eflorescenciami.

Historicky sa psoriáza považovala predovšetkým za ochorenie hyperproliferácie. V súčasnosti sa psoriáza považuje za komplexné ochorenie sprostredkované imunitou, v ktorom zohrávajú ústrednú úlohu T lymfocyty, dendritické bunky a cytokíny.

Cieľová populácia (A0007, A0023) [2, 3, 4, 5]

Predmetom tohto hodnotenia sú pacienti so stredne závažnou a závažnou formou ložiskovej psoriázy u ktorých iná (systémová) liečba nebola účinná, alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami zo skupiny inhibítorov TNF- $\alpha$  a inhibítorov interleukínov. Za stredne závažné a závažné ochorenie je psoriáza pokladaná, ak postihuje viac ako 5-10% povrchu tela, alebo pri postihnutí tváre, dlaní, či piat.

Držiteľ registrácie (ďalej len DR) odhadol počet liečených pacientov rozdielne v súčasnej zmenovej žiadosti a v žiadosti o kategorizáciu z roku 2019. Hodnoty z oboch žiadostí vid' Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Odhad DR počtu pacientov, ktorí budú liečení RIZ

Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Odhad zo žiadosti v r. 2019	153	204	204	204	204			
Odhad zo súčasnej žiadosti			664	876	1164	1414	1608	1810

Zdroj: 3, 5

Tabuľka 3: Počet pacientov, ktorým bol podaný liek Skyrizi

Rok	2020	2021
Počet pacientov, ktorým bol podaný liek Skyrizi	242	433

Zdroj: [6, 7]

DR nevysvetľuje, ako dospel k počtu pacientov vhodných na terapiu.

Na základe dát z NCZI je reálny počet pacientov, ktorým bol podaný liek Skyrizi v rokoch 2020 a 2021. Vid Tabuľka 3 [6, 7]. Počet všetkých pacientov liečených liečivami použiteľnými v 2. a vyššej línii liečby BL (RIZ, SEK, BRO a IXE) bol v roku 2021 1043. DR teda predpokladá, že už v roku 2024 bude RIZ liečených až 1164 pacientov.

Považujeme teda odhad DR za nadhodnotený.

Klinický odborník A neodhadol počet pacientov vhodných na liečbu.

Klinický odborník B očakáva rastúci trend v počte pacientov medziročne.

### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [8]

Genetická predispozícia je považovaná za hlavný rizikový faktor. Približne 40% pacientov so psoriázou majú pozitívnu rodinnú anamnézu na toto ochorenie [9]. Bolo identifikovaných viacero génov, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť rozvoja ochorenia. Mnoho z nich je zodpovedných za reguláciu imunitného systému.

Užívanie niektorých liekov je spojených so zhoršením ochorenia, alebo so psoriáze podobným výsevom. Medzi tieto lieky patria beta blokátory, lítium, antimalariká, nesteroidné antiflogistiká a niektoré antibiotiká.

Infekcie môžu byť spojené so zhoršením priebehu ochorenia. Typickým je vzplanutie kvapkovej formy psoriázy po streptokokovej infekcii.

Medzi ďalšími rizikovými faktormi sa uvádza nízka hladina vitamínu D pozorovaná u pacientov s psoriázou a zvýšený stres[10].

Medzi najčastejšie ochorenia, ktoré sa vo vyššej miere, ako v bežnej populácii vyskytujú u pacientov so psoriázou sú psoriatická artritída, obezita, artériová hypertenzia, aterosklerotické ochorenia, ochorenia oka, autoimunitné ochorenia, malignity a mnohé ďalšie. Vysvetlenie spočíva v novšom nazeraní na psoriázu už nie, ako čisto kožné ochorenie, ale ako na multisystémové chronické zápalové ochorenie.

#### Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [2]

Priebeh ochorenia u konkrétneho jedinca je nepredvídateľný. Ložisková forma je chronickým ochorením s kolísajúcou závažnosťou v čase.

Psoriáza je zriedkavou príčinou úmrtia, ale je spojená s vyššou celkovou mortalitou (HR 1,21)[11]. Vyššia úmrtnosť sa vysvetľuje vyšším výskytom kardiovaskulárnych a iných ochorení u pacientov so psoriázou.

#### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [2]

Ložisková forma psoriázy sa prejavuje dobre ohraničenými začervenanými ložiskami na koži veľkosti 1 – 10 cm s prekrývajúcimi sa šupinkami. Sú lokalizované najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluetálnej ryhe a na

extenzorovej strane laktov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože.

Psoriáza je relatívne bežné ochorenie. Trpí ním 0,5 – 11,4 % dospeljej populácie[12]. Prevalencia stúpa so zvyšujúcou sa vzdialenosťou od rovníka. Populačné štúdie v USA ukazujú, že incidencia ochorenia stúpa[13]. Je možné, že časť nárastu je spôsobený zmenami v diagnostických procesoch. Ložisková forma je najčastejšou formou psoriázy. Vyskytuje sa u 74-79% pacientov so psoriázou[14,15].

Celková strata rokov života v dôsledku choroby (z angl. disability adjusted life years, DALY) bola za rok 2019 2336,34[16].

### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [2, 17, 18]

Diagnóza je vo väčšine prípadov založená na fyzikálnom vyšetrení pacienta doplnenom o rodinnú anamnézu. U časti pacientov s nejasným nálezom je možné doplniť biopsiu kože.

U pacientov s potvrdenou diagnózou sa cielene sleduje výskyt symptómov zápalu kĺbov za účelom zachytenia novej psoriatickej artritídy.

Škály posudzujúce závažnosť psoriázy:

- sIGA/PGA (z angl. static investigator's / physician's global assessment, statické celkové posúdenie vyšetrujúcim) (0 – 4 body) 0 – bez postihnutia, 1 – takmer bez postihnutia 2 – ľahká psoriáza, 3 – stredne závažná, 4 – závažná psoriáza.
- PASI (z angl. psoriasis area severity index, index závažnosti plôch so psoriázou) (0 – 72 bodov) Určuje závažnosť postihnutia psoriázou. Čím vyššie skóre, tým závažnejšie ochorenie. Vypočítava sa v prvom kroku, ako súčin závažností (0-4) každého z troch charakteristických postihnutí pre psoriázu (erytém, indurácia (zhrubnutie) a deskvamácia (odlupovanie)) a rozsahu postihnutia (0-6) pre každú zo štyroch oblastí (hlava a krk, horné končatiny, trup a dolné končatiny), teda pre 4 oblasti trikrát 0 - 4x 0 - 6. Následne sa body pre každú oblasť zrátajú a vynásobia koeficientom danej oblasti (hlava a krk 0,1, horné končatiny 0,2, trup 0,3, dolné končatiny 0,4). Súčtom týchto 4 hodnôt sa získa celkové skóre PASI.
- DLQI (z angl. dermatology life quality index, index dermatologickej kvality života) (0 – 30 bodov) Je dotazník 10 otázok, ktoré sa dotýkajú dosahu kožného ochorenia na kvalitu života pacienta.
- BSA (z angl. body surface area, oblasť povrchu tela) Obsah plochy povrchu tela postihnutý ochorením udaný v percentách z celku.

Podľa OZ Bodkáčik trvá stanovenie diagnózy a nastavenie liečby dlho.

Klinický odborník A potvrdil, že diagnóza sa stanovuje podľa klinického nálezu. V prípade nejasnosti sa doplní genetické a histologické vyšetrenie.

#### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [3, 19]

Pacient je sledovaný v dermatovenerologickej ambulancii. Podľa rozsahu a lokalizácie ložísk psoriázy je určená liečba. Výlučne lokálna terapia je indikovaná pri ľahších prípadoch. Jedná sa o topické kortikoidy a emolenciá. Ďalšími terapeutickými možnosťami sú analógy vitamínu D, decht, topické retinoidy a UVB fototerapia.

Systémová liečba spolu s fototerapiou je indikovaná pri stredne ťažkom a ťažkom ochorení, teda pri postihnutí viac, ako 5-10 % povrchu tela, pri postihnutí dlaní a piat, alebo pri postihnutí tváre. Systémovou terapiou sú retinoidy, metotrexát, cyklosporín, apremilast (ďalej len APR) a biologická liečba (ďalej len BL).



Na Slovensku je systémová liečba zoskupená do 3 línií. V 1. línii je metotrexát, cyklosporín, retinoidy a fototerapia. Lieky 2. a vyššej línie sú indikované v prípade zlyhania, kontraindikácie, alebo intolerancie všetkých liekov 1. línie, prípadne po zlyhaní inej biologickej liečby s rozdielnym mechanizmom účinku. Do 2. a vyššej línie sa radia inhibítory TNF- $\alpha$  adalimumab (ďalej len ADA), etanercept (vyhradený na ťažkú formu), infliximab (vyhradený na ťažkú formu, ďalej len INF), certolizumab (1. línia u tehotných, ďalej len CER), inhibítor IL-23 guselkumab (ďalej len GUS) a IL-23/IL-12 ustekumab (ďalej len UST).

Pacient je indikovaný na liečbu v 3. a vyššej línii po zlyhaní aspoň jedného lieku 2. línie. Do 3. línie patrí APR (vyhradený na ťažkú formu) a BL inhibítormi IL-17 sekukinumab (ďalej len SEK), ixekizumab (ďalej len IXE), brodalumab (ďalej len BRO) a inhibítorom IL-23 rizankizumab (ďalej len RIZ) a tildrakizumab (ďalej len TIL).

Z pôvodného podania jasne nevyplývala správnosť zvolených komparátorov. Názna neistoty priniesol komerčný prieskum realizovaný v slovenských centrách podávajúcich biologickú liečbu zverejnený v žiadosti o kategorizáciu lieku Ilumetri (ID 22370) (viď *Tabuľka 4*) [20], ktorý poukazuje na významné zastúpenie GUS po zlyhaní dvoch biologických liečiv. Preto bol DR vyzvaný na doplnenie prieskumu, ktorého publikáciu avizoval v podaní, ktorý by doložil predpoklad DR, že GUS nemá významné zastúpenie v 2. línii BL.

Vzhľadom na neistotu ohľadom reálneho zastúpenia jednotlivých liekov v 2. a vyššej línii liečby ložiskovej psoriázy sme v súčinnosti s MZ SR vyžiadali od zdravotných poisťovní zastúpenie jednotlivých liekov v líniách liečby ložiskovej psoriázy. Z výsledkov z poisťovní VŠZP a Dôvera a dát NCZI (viď *Tabuľka 5*) vyplýva, že GUS (liek Tremfya) bol v roku 2021 podávaný v 3. a vyššej línii biologickej liečby pacientom, čo nepredstavuje klinicky relevantný podiel. Za klinicky relevantného komparátora považujeme liečivá, ktoré majú podiel 20% medzi liečenými pacientami, alebo lieky u ktorých je predpoklad, že by mohli podobný podiel získať.

DR predložil po výzve prieskum [21] vykonaný metódou panelu Delphi na vzorke 7 slovenských odborníkov na liečbu ložiskovej psoriázy. V prieskume sa klinickí odborníci zhodli, že v 3. línii biologickej liečby (teda celkovo 4. línii liečby ložiskovej psoriázy) sa používa najčastejšie RIZ, následne BRO a potom IXE.

Do zoznamu kategorizovaných liekov bol 1.9. 2022 zaradený liek s obsahom TIL u ktorého je predpoklad, že by mohol získať významný podiel medzi pacientami liečenými v 3. a vyššej línii liečby ložiskovej psoriázy.

Za relevantných komparátorov považujeme liečivá BRO, SEK, IXE a TIL.

*Tabuľka 4: Podiel zastúpenia komparátorov pre jednotlivé línie liečby ložiskovej psoriázy podľa komerčného prieskumu v konaní ID 22370.*

Liečba	1. línia BL	2. línia BL	3. línia BL	4. línia BL
Adalimumab 40 mg	51,93 %	5,19 %	1,40 %	0,56 %
Guselkumab 100mg	21,04 %	3,46 %	30,82 %	37,19 %
Ustekinumab 45mg	8,27 %	15,65 %	1,46 %	0,78 %
Etanercept 25mg*	7,64 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %
Etanercept 50mg BIW	5,59 %	0,68 %	0,00 %	0,00 %
Ustekinumab 90mg**	3,87 %	3,66 %	2,04 %	0,78 %
Infliximab 100mg	1,02 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Apremilast 10 mg/20 mg/30 mg	0,51 %	0,10 %	0,07 %	1,56 %
Certolizumab pegol 200mg	0,14 %	0,43 %	0,00 %	1,56 %
Adalimumab 80 mg	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Brodalumab 210mg	0,00 %	3,85 %	15,00 %	6,70 %
Ixekizumab 80mg	0,00 %	30,91 %	14,35 %	8,18 %
Rizankizumab 150g	0,00 %	28,21 %	30,34 %	40,12 %
Sekukinumab 150mg	0,00 %	1,05 %	1,94 %	0,00 %
Sekukinumab 300mg	0,00 %	6,43 %	2,20 %	2,20 %
Spolu	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Zdroj: [21]

Tabuľka 5: Zastúpenie biologických liekov na ložiskovú psoriázu v jednotlivých líniách liečby.

<b>Tremfya - L40*, 2021, VŠZP a Dôvera</b>			
Produkt	Línia liečby	Počet pacientov	
Tremfya	1.	█	
	2.+	█	
<b>Celkový súčet</b>		<b>202</b>	
Línia 2.+: Pacienti predliečení inou biologickou liečbou (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, sekukinumab, ixekizumab, brodalumab) v indikácii MKCH L40* (2019 - 2021)			
<b>Skyrizi, Cosentyx, Kyntheum, Taltz - L40*, 2021</b>			
Produkt	Počet pacientov VŠZP	Počet pacientov Dôvera	Počet pacientov celkovo
Skyrizi	█	█	█
Cosentyx	█	█	█
Kyntheum	█	█	█
Taltz	█	█	█
<b>Stelara - L40*, 2021, VŠZP</b>			
Produkt	Línia liečby	Počet pacientov	
Stelara	1.	█	
	2.+	█	
<b>Celkový súčet</b>		<b>154</b>	
Línia 2.+: Pacienti predliečení inou biologickou liečbou (guselkumab, adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, sekukinumab, ixekizumab, brodalumab) v indikácii MKCH L40* (2019 - 2021)			

Zdroj: [6,dáta poisťovní VŠZP a Dôvera]

## 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

### 3.2.1. Opis technológie a komparátorov

#### Predmetná technológia (B0001) [22]

RIZ je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka. Patrí teda do skupiny, ktorá sa súhrne označuje, ako BL. Má zmiernovať prejavy psoriázy tým, že inhibuje mediátory zápalu, zameriava sa špecificky na IL - 23.

#### Komparátory (B0001)

Za komparátor sa z hľadiska medzinárodných odporúčaní dá považovať každá systémová liečba indikovaná na psoriázu. V kontexte hradenia liečby na Slovensku a zastúpenia jednotlivých liečiv (viď 3.1.3) sú najrelevantnejšími komparátormi BL inhibítormi IL-17 SEK, IXE a BRO a inhibítormi IL-23 TIL.

Podľa klinického odborníka A sú najlepšou alternatívou ku blokátorom IL-23 (RIZ a GUS) blokátory IL-17 (SEK, IXE, BRO), na ktoré je pacient prevedený po zlyhaní blokátora IL-23.

### 3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [22,23,24,25,26]

RIZ sa podáva subkutánnou injekciou. Injekcia sa má podávať do stehna alebo brucha. Pacienti si nemajú podávať injekciu do oblastí, kde je koža tenká, s podliatinami, erytematózna, zatvrdnutá alebo postihnutá psoriázou. Pacienti si môžu aplikovať liečivo RIZ sami po vyškolení v technike podávania subkutánnej injekcie. Podávanie RIZ do hornej vonkajšej časti ramena môže vykonať iba odborný zdravotnícky pracovník alebo opatrovateľ. Na podanie celej dávky 150 mg je potrebné podať dve naplnené injekčné striekačky. Tieto injekcie sa majú podávať do rôznych anatomických oblastí.

Injekcia sa podáva v 0. týždni, v 4. týždni a následne každých 12 týždňov.

Komparátory zo skupiny BL, ktorými sú SEK, IXE, TIL a BRO sú podávané rovnakým spôsobom, teda subkutánnou injekciou, ktorú si pacient po zaškolení môže aplikovať sám.

- SEK sa podáva v dávke zloženej z 2 injekcií prvých 5 dávok každý týždeň a následne dávka každý mesiac.
- IXE sa podáva v dávke zloženej z 2 injekcií prvých 7 dávok každé 2 týždne a následne dávka každé 4 týždne.
- BRO sa podáva v dávke zloženej z 1 injekcie prvé 3 dávky každý týždeň a následne dávka každé 2 týždne.
- TIL sa podáva subkutánnou injekciou v 0. týždni, v 4. týždni a následne každých 12 týždňov.

Podľa klinického odborníka A na prvej návšteve ambulancie prebehne edukácia pacienta ku spôsobu samoaplikácie lieku. Následne sa pacient rozhodne, či si bude liek aplikovať sám, alebo bude dochádzať na ambulanciu, kde liečivo aplikuje sestra.

### 3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [27,28]

Liek bol registrovaný v EMA pod číslom EMEA/H/C/004759 dňa 26. 4. 2019. Podľa súčasnej verzie registrácie je indikovaný:

- na liečbu stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú indikovaný na systémovú terapiu a
- v monoterapii, alebo v kombinácii s MTX na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ktorí mali neadekvátnu odpoveď, alebo netolerovali jeden, alebo viac chorobu modifikujúcich liekov.

Liek bol registrovaný v FDA pod číslom 761105 dňa 23. 4. 2019. Podľa súčasnej verzie registrácie je indikovaný:

- na liečbu stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú indikovaný na systémovú terapiu, alebo fototerapiu a
- na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých.

### 3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [5]

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti TNF alfa alebo anti IL-12/23 alebo inými inhibítormi interleukínov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou RIZ nedostaví liečebný účinok.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [29,30]

RIZ je hradený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná.

RIZ je hradený v Česku za maximálnu sumu 70 950,99 Kč [31]. Ďalšie zľavy sú možné na úrovni zdravotných poisťovní.

RIZ je od 1.4.2020 zaradený v zozname kategorizovaných liekov a hradený na úrovni 2,726.74 € za 150 mg. DR žiada v konaní, ktoré je predmetom tohto hodnotenia o navýšenie úhrady na úroveň 2,975.72 €. V čase zverejnenia tohto hodnotenia došlo k poklesu MCV na úroveň 2,899.76 €, teda za predpokladu, že DR žiada o navýšenie na úroveň MCV, žiada o navýšenie o 173.02 € na balenie oproti aktuálnej úhrade.

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [22]

RIZ má výrazne znižovať rozsah kožného postihnutia pri psoriáze u vysokého podielu liečených pacientov, vyššieho, ako u komparátorov, a má udržať tento liečebný efekt dlhodobo.

Klinický odborník A považuje za relevantné ukazovatele rýchlosť nástupu účinku, krátkodobá aj dlhodobá účinnosť, bezpečnosť, efekt na viaceré domény, nielen na kožu. Za klinicky významnú odpoveď považuje podiel pacientov s dosiahnutím PASI 90. Považuje RIZ za jeden z najlepších dostupných liekov na psoriázu.

Klinický odborník B považuje za klinicky významnú odpoveď dosiahnutie PASI 90-100 a DLQI 0, alebo 1. Zo svojej klinickej praxe potvrdzuje vyššiu účinnosť oproti ADA a UST.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

**RIZ je v znižovaní rozsahu a závažnosti psoriázy v klinicky relevantných ukazovateľoch štatisticky významne účinnejší oproti SEK a TIL a štatisticky nevýznamne účinnejší oproti IXE a BRO s porovnateľnou úrovňou bezpečnosti.** V ukazovateli PASI 75 dosiahol RIZ 89.2% (CrI 86.9%, 91.3%), BRO 88.7% (CrI 86.5%, 90.8%), TIL 100 mg 62.9% (CrI 57.3%, 68.4%), IXE 88.8% (CrI 86.5%, 90.9%) a SEK 83.1% (CrI 80.2%, 85.7%). Dôkazy o tomto účinku majú metodologické nedostatky a čiastočné rozdiely v zahrnutej populácii. Nie sú dôkazy dostatočnej kvality o zvýšení kvality života pri liečbe RIZ.

Klinický prínos RIZ DR preukazuje nepriamym porovnaním s relevantnými komparátormi, ktoré má metodologické nedostatky a teda je spojená s určitou miernou neistotou.

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotený ukazovateľ [17, 18]

V štúdiách s RIZ a liečbami psoriázy sú používané nasledovné klinické ukazovatele:

- sPGA 0,1: Podiel pacientov s sPGA 0, alebo 1 v určitom časovom bode po zahájení liečby.
- PASI 75: Podiel pacientov, ktorí dosiahli redukciu v skóre PASI o 75% v porovnaní so začiatkom liečby v určitom časovom bode od zahájenia liečby.
- PASI 90: Podiel pacientov, ktorí dosiahli redukciu v skóre PASI o 90% v porovnaní so začiatkom liečby v určitom časovom bode od zahájenia liečby.
- PASI 100: Podiel pacientov, ktorí dosiahli redukciu v skóre PASI o 100% v porovnaní so začiatkom liečby, teda skóre PASI 0 bodov v určitom časovom bode od zahájenia liečby.

#### 4.2.2. Zahnuté klinické štúdie [32]

Bolo vykonané nesystematické vyhľadávanie randomizovaných kontrolovaných štúdií (ďalej len RCT) na portály clinicaltrials.gov. Zoznam štúdií, ktoré vstupovali do nepriamych porovnaní vid' *Tabuľka 6*.

*Tabuľka 6: Randomizované kontrolované štúdie s liečivom RIZ na sledovanie účinnosti s relevantným komparátorom a s komparátorom, ktorý predstavoval vstup pre nepriame porovnanie*

NCT	názov	komparátor	stav	Počet pacientov	ukončenie
NCT02684370	UltiMMA-1	UST, PLA	ukončená	304:100:102	9/2017
NCT02684357	UltiMMA-2	UST, PLA	ukončená	294:99:98	9/2017
NCT02672852	IMMhance	PLA	ukončená	407:100	7/2018
NCT02694523	IMMvent	ADA	ukončená	301:304	8/2017
NCT03478787	IMMerge	SEK	ukončená	164:163	7/2020

Zdroj: [32]

#### Opis štúdií:

UltiMMA-1 a UltiMMA-2 [33]:

Štúdie UltiMMA-1 (NCT02684370) a UltiMMA-2 (NCT02684357) sú multicentrické dvojito zaslepené kontrolované štúdie fázy III. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1:1 na RIZ (n=304 v UltiMMA-1; n=294 v UltiMMA2), UST podľa hmotnosti (n=100 UltiMMA-1; n=99 UltiMMA-2), alebo PLA (n=102 UltiMMA-1; n=98 UltiMMA-2). Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 a hodnotu sPGA 0, alebo 1 v 16. týždni po začatí liečby. Obidve štúdie boli ukončené v 9/2017.

IMMhance [34]:

Štúdia IMMhance (NCT02672852) je multicentrická dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá porovnávala RIZ s PLA. Bola rozdelená na viaceré fázy v ktorých dochádzalo k rerandomizácii pacientov. V prvej fáze trvajúcej 16 týždňov bolo celkovo 507 pacientov rozdelených v pomere 4:1 na RIZ (n=407) a PLA (n=100). Primárnym ukazovateľom bolo v 16. týždni podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 a hodnotu sPGA 0, alebo 1. Štúdia bola ukončená v 7/2018.

IMMvent [35]:

Štúdia IMMvent (NCT02694523) je multicentrická dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá porovnávala RIZ s ADA. Bola rozdelená na dve fázy. V prvej fáze trvajúcej 16 týždňov bolo celkovo 604 pacientov rozdelených v pomere 1:1 na RIZ (n=301) a ADA (n=304). Primárnym ukazovateľom bolo v 16. týždni podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 a hodnotu sPGA 0, alebo 1. Štúdia bola ukončená v 8/2017.

IMMerge[36]:

IMMerge (NCT03478787) je multicentrická dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá porovnávala RIZ s relevantným komparátorom SEK. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na RIZ (n=164) a SEK (n=163). Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 v 16. a v 52. týždni po začatí liečby. Štúdia prebiehala v 61 centrách predovšetkým v USA, Kanade a Európe. Bola ukončená v 7/2020.

#### Populácia štúdií:

Zmienené štúdie zahŕňajú dospelých pacientov so stredne ťažkou a ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorá je pre štúdie ultIMMA, iMMhance a IMMvent definovaná pomocou skóre sPGA  $\geq 3$ , PASI  $\geq 12$  a postihnutie BSA  $\geq 10\%$ . Diagnóza musí byť prítomná minimálne 6 mesiacov. Zo štúdií boli vylúčení pacienti s anamnézou iných foriem psoriázy, pacienti s anamnézou chronickej infekcie (napríklad HIV, či hepatitída B, C), pacienti s anamnézou malignity okrem úspešne liečenej nemelanómovej rakoviny kože a úspešne liečeného karcinómu in situ krčka maternice.

Opis nepriamych porovnaní:

DR v žiadosti dokazuje účinnosť RIZ pomocou nepriameho porovnania dvoma sieťovými meta-analýzami (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA) vypracovanými kolektívom profesorky Armstrong publikované v 3/2020 a v 12/2021.

NMA Armstrong et al. 1 [37]:

Prvá NMA porovnáva krátkodobú a dlhodobú účinnosť rôznych terapií ložiskovej psoriázy. DR vo farmako-ekonomickom modelovaní pracuje dátami zo sledovania krátkodobej účinnosti. Zahŕňa celkovo 60 RCT. Zahrnuté štúdie majú klinickú účinnosť hodnotenú škálou PASI v období 10. – 16. týždňa liečby. RIZ je na NMA napojený prostredníctvom štúdií ultiMMA-1, ultiMMA-2 a IMMhance a IMMvent. V NMA sa porovnávalo účinnosť 13 rôznych liečiv v indikácii stredne závažná a závažná psoriáza u dospelých pacientov indikovaných na systémovú liečbu. Sú obsiahnuté všetky relevantné komparátory.

NMA Armstrong et al. 2 [38]:

Druhá novšia NMA porovnáva dlhodobú účinnosť liečby ložiskovej psoriázy a zahrňuje celkovo 14 RCT. Je použité fixed-effect modelovanie. Zahrnuté štúdie majú klinickú účinnosť hodnotenú škálou PASI v období 48. – 56. týždňa liečby. RCT, kde prebehol cross-over, alebo rerandomizácia pred 48. – 56. týždňom sú vylúčené. RIZ je na časti NMA porovnávajúcej ukazovateľa účinnosti napojený prostredníctvom štúdií ultiMMA-1, ultiMMA-2 a IMMerge. V časti NMA venovanej účinnosti sa porovnávalo 9 rôznych liečiv v indikácii stredne závažná a závažná psoriáza u dospelých pacientov indikovaných na systémovú liečbu. Chýbal medzi nimi komparátor TIL.

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001)

Hodnotenú štúdiu nesledovali mortalitu, ako ukazovateľ. Neočakáva sa vplyv RIZ na mortalitu.

#### Morbidity (D0005, D0006, D0011) [38, 37]

V NMA Armstrong et al. 1 dosiahol RIZ najvyššie mediánové hodnoty vo všetkých troch ukazovateľoch v porovnaní so všetkými porovnávanými liečbami (viď Tabuľka 7). RIZ, BRO a IXE dosiahli štatisticky porovnateľné výsledky. TIL 100 mg a SEK dosiahli štatisticky významne horšie výsledky. V ukazovateli PASI 75 dosiahol RIZ 75 89.2% (CrI 86.9%, 91.3%), BRO 88.7% (CrI 86.5%, 90.8%), TIL 100 mg 62.9% (CrI 57.3%, 68.4%), IXE 88.8% (CrI 86.5%, 90.9%) a SEK 83.1% (CrI 80.2%, 85.7%).

V NMA2 dosiahol RIZ najvyššie mediánové hodnoty vo všetkých troch ukazovateľoch v porovnaní so všetkými porovnávanými liečbami (viď Tabuľka 8). RIZ a BRO dosiahli štatisticky porovnateľné výsledky.

Tabuľka 7 NMA Armstrong et al. 1

Intervencia	PASI 75	PASI 90	PASI 100
RIZ	89.2% (CrI 86.9%, 91.3%)	71.6% (CrI 67.5%, 75.4%)	40.4% (CrI 35.9%, 45.0%)
BRO	88.7% (CrI 86.5%, 90.8%)	70.8% (CrI 66.8%, 74.6%)	39.2% (CrI 35.2%, 43.9%)
TIL 100mg	62.9% (CrI 57.3%, 68.4%)	36.8% (CrI 31.4%, 42.5%)	12.5% (CrI 9.7%, 15.8%)
IXE	88.8% (CrI 86.5%, 90.9%)	70.8% (CrI 66.8%, 74.6%)	39.5% (CrI 35.2%, 44.0%)
SEK	83.1% (CrI 80.2%, 85.7%)	61.4% (CrI 57.2%, 65.6%)	29.9% (CrI 26.3%, 33.9%)

Zdroj: [38]



Tabuľka 8: NMA Armstrong et al. 2

Intervencia	PASI 75	PASI 90	PASI 100
RIZ	92,9% (CrI 90.5%, 94.9%)	84.9% (CrI 80.9%, 88.3%)	65.4% (CrI 59.4%, 71.0%)
BRO	89.1% (CrI 85.8%, 91.7%)	78.6% (CrI 73.8%, 82.8%)	56.1% (CrI 49.9%, 62.2%)
GUS	88.2% (CrI 84.3%, 91.4%)	77.3% (CrI 71.6%, 82.3%)	54.4% (CrI 47.4%, 61.4%)
IXE	84.6% (CrI 77.6%, 90.0%)	72.0% (CrI 62.6%, 80.0%)	47.8% (CrI 37.5%, 58.1%)
SEK	80.4% (CrI 77.2%, 83.3%)	66.2% (CrI 62.2%, 70.1%)	41.3% (CrI 37.1%, 45.7%)

Zdroj: [37]

### Kvalita života (D0012, D0013)

Nebola nájdená kontrolovaná štúdia RIZ s relevantnými komparátormi, ktorá by hodnotila kvalitu života pacienta. DR bol vyzvaný, aby dodal informácie o vplyvu RIZ na kvalitu života. DR dodal dáta o podiele pacientov, ktorý v jednotlivých štúdiách RIZ a komparátorov dosiahli v rôznych časoch skóre DLQI 0, alebo 1. Nakoľko sa jedná o naivné porovnanie, ich výsledok nepovažujeme za relevantný a nereportujeme ho.

## 4.3. Bezpečnosť

### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (ďalej len AE).

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov Ďalej len SAE).

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Opis štúdií [36, 37]:

NMA Armstrong et al. 2 publikovaná v 12/2021 porovnáva bezpečnosť 7 rôznych BL používaných v indikácii ložiskovej psoriázy. Štúdia zahrňuje celkovo 8 RCT z nich 2 porovnávali účinnosť RIZ. Boli to štúdie ultiMMA1 a ultiMMA2 (NCT02684370 a NCT02684357). Z relevantných komparátorov zahŕňa SEK a IXE, nezahrňuje BRO a TIL.

IMMerge (NCT03478787) je popisovaná v stati 4.2.2

Populácia štúdií:

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií ultiMMA1, ultiMMA2 a IMMerge sú popísané v časti 4.2.2

### 4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [36, 37]

V štúdiu IMMerge (NCT03478787)[39] zastúpenie pacientov, ktorí hlásili AE bolo podobné. Najčastejšie reportovaným AE bola nasofaryngitída (21.3% vs. 16.6%) a infekcie horného respiračného traktu (12.8% vs. 8.6%). Vid' Tabuľka 9.

Tabuľka 9: Porovnanie výskytu AE v štúdiu IMMerge

Nežiadúci účinok	RIZ	SEK
Smrť	0	0
SAEs	9 (5.5%)	6 (3.7%)
Treatment emergent AEs (ďalej len TEAEs) <sup>9</sup>	117 (71.3%)	116 (71.2%)
TEAEs vedúce k prerušeniu liečby	2 (1.2%)	8 (4.9%)
Nežiadúce účinky s frekvenciou nad 5%		
hnačka	5.49%	5.52%
bronchitída	1.83%	6.75%
nazofaryngitída	21.34%	16.56%
Infekcia horného respiračného traktu	12.8%	6.13%
artralgia	5.49%	8.59%
bolesť hlavy	5.49%	9.2%
hypertenzia	5.49%	3.07%

Zdroj: [36]

V NMA Armstrong et al. 2 je výskyt AEs, SAEs a AE vedúcich k ukončeniu liečby pre RIZ najnižší v porovnaní so SEK a IXE bez štatisticky významného rozdielu. Viď Tabuľka 10.

Tabuľka 10: Výskyt AE v NMA2 Armstrong et al.

Intervencia	RIZ	SEK	IXE
AEs	67.5% (CrI 57.8%, 75.5%)	76.6%(CrI71.7%,80.9%)	80.9%(CrI68.7%,89.3%)
SAEs	4.4% (CrI 2.4%, 8.0%)	6.9%(CrI 4.4%, 10.6%)	10.5%(CrI 3.8%, 27.2%)
AEs vedúce k prerušeniu liečby	0.9% (CrI 0.2%, 4.0%)	3.2% (CrI 1.7%, 6.1%)	4.3% (CrI 0.6%, 28.9%)

Zdroj: [37]

#### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [18, 22]

RIZ sa aplikuje subkutánne v časovom odstupe 12 týždňov medzi jednotlivými dávkami, okrem prvých dvoch dávok v rozmedzí 4 týždňov. Dávka sa skladá z dvoch injekcií. V prípade ich podaní v ambulancii kožného lekára je riziko z vynechania dávky prípadne z podania dávky v kratšom časovom rozmedzí veľmi nízke. Prípadné podanie v domácom prostredí je naviazané na vydanie lieku v lekární a pravdepodobnosť zlého nadávkovania je nízka. Technika administrácie podkožne nie je náročná a je rutinne vykonávaná samotnými pacientami.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ložiskovej psoriázy liečivom RIZ je účinnejšia, ako relevantný komparátory. Tento rozdiel je v NMA Armstrong et al. 1 štatisticky významný voči TIL a SEK a štatisticky nevýznamný voči IXE a BRO. V NMA Armstrong et al. 2 je rozdiel štatisticky významný voči SEK a IXE, štatisticky nevýznamný voči BRO.

Bezpečnosť RIZ je porovnateľná s ostatnými biologickými liečbami. V priamom porovnaní so SEK nedošlo k úmrtiu a počet AEs, SAEs a AEs vedúcich k ukončeniu liečby bol porovnateľný. Podľa NMA 2 Armstrong et al. niesla liečba

<sup>9</sup> Nežiadúce účinky, ktoré sa objavili do 20 týždňov od aplikácie poslednej dávky liečiva.

RIZ so sebou v porovnaní s relevantnými komparátormi najmenej AE, SAE a AE vedúcich k ukončeniu liečby. Tento rozdiel bol štatisticky nevýznamný. Nie je dostupné porovnanie v bezpečnosti voči TIL ani jednej z predkladaných NMA.

Na stanovenie účinnosti liečby RIZ boli použité dve NMA Armstrong et al. Vo farmako-ekonomickom modelovaní použil DR výsledky z krátkodobého sledovania z NMA Armstrong et al. 1.

Agentúra NICE v roku 2019 hodnotila účinnosť a bezpečnosť RIZ v liečbe ložiskovej psoriázy na základe inej NMA, ktorú dodal DR. NMA okrem PASI porovnávala aj DLQI. NMA zahŕňala celkovo 57 RCT. NICE dospel k záveru, že RIZ je účinný a bezpečný na úrovni GUS.

Český SUKL v roku 2020 hodnotil liečbu RIZ a zaradil ju do jednej skupiny vzájomne v zásade zameniteľných liekov spolu s SEK, IXE, BRO a GUS. DR dokazoval účinnosť a bezpečnosť pomocou NMA, ktorá nebola zverejnená.

#### 4.4.2. Validita klinických dát [1]

##### Externá validita

Populácia v RCT s liečivom RIZ zodpovedá populácii v podaní iba čiastočne. Jedná sa o pacientov indikovaných na systémovú liečbu, ale iba časť u nich bola neúspešne liečená biologickou liečbou tak, ako populácia v slovenskom podaní. V štúdiách ultIMMa v jednotlivých ramenách iba 37.1%, resp. 36.7% a 41.0% pacientov bolo liečených biologickou liečbou. V štúdií IMMerge 62.2 % resp. 64.4% pacientov nemalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu.

Na rozdielnosť populácie poukazovala aj agentúra NICE a český SÚKL.

Ukazovatele kvality života, ako napríklad DLQI neboli sledované v NMA Armstrong et al. 1 a 2, ani v štúdií IMMerge.

Nebola nájdená kontrolovaná štúdia, ktorá by sledovala účinnosť RIZ na dlhšie obdobie, ako na 52 týždňov.

##### Interná validita

###### NMA Armstrong et al. 1:

V NMA Armstrong et al. 1 sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT, ktoré sledovali redukciu PASI 10. - 16. týždeň. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou, ani selektívne reportovanie ich výsledkov. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori nepopisujú potenciálne modifikátory efektu liečiv.

NMA Armstrong et al. 1 nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Nie je reportované priame a nepriame porovnanie oddelene a teda nie je možné určiť, či sú v súlade. Táto skutočnosť nebola diskutovaná. Nie je jasné, či boli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy prameniacej z rôzneho zastúpenia modifikátorov efektu liečiv v zahrnutých štúdiách. Bol použitý model náhodného efektu (z angl. random effect model). Nebola vykonaná analýza podskupín, nie je jasné, či bola vykonaná meta regresia s vopred špecifikovanými nezávislými premennými.

NMA Armstrong et al. 1 obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Nie sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Nie je reportovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná.

Sponzorom NMA Armstrong et al. 1 je firma Abbvie, čo predstavuje konflikt záujmov.

Validita NMA Armstrong et al. 1 je zhodnotená v Tabuľka 25: NMA Armstrong 1 Checklist validity, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia.

#### NMA Armstrong et al. 2:

V NMA Armstrong et al. 2 sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT, ktoré sledovali redukcii PASI 48. – 56. týždeň. Nie sú indicie, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou, ani selektívne reportovanie ich výsledkov. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori nepopisujú potenciálne modifikátori efektu liečiv.

NMA Armstrong et al. 2 nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Nie je reportované priame a nepriame porovnanie oddelene a teda nie je možné určiť, či sú v súlade. Táto skutočnosť nebola diskutovaná. Nie je jasné, či boli použité štatistické metódy na eliminovanie nerovnováhy prameniacej z rôzneho zastúpenia modifikátorov efektu liečiv v zahrnutých štúdiách. Bol použitý model fixného efektu (z angl. fixed effect model), čo bolo odôvodnené riedkou sieťou v NMA. Nebola vykonaná analýza podskupín, ani meta regresia s vopred špecifikovanými nezávislými premennými.

NMA Armstrong et al. 2 obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Nie sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Nie je reportovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná.

Sponzorom NMA Armstrong et al. 2 je firma Abbvie, čo predstavuje konflikt záujmov.

Validita NMA Armstrong et al. 2 je zhodnotená podrobne v Tabuľka 26: NMA Armstrong 2 Checklist validity, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia.

#### Celkové hodnotenia:

NMA Armstrong et al. 1 má metodologické nedokonalosti a nižšiu relevanciu vzhľadom k čiastočne rozdielnej populácii. Je napriek metodologickým nedostatkom použiteľná na stanovenie klinického prínosu RIZ.

NMA Armstrong et al. 2 je napriek metodologickým nedostatkom použiteľná na stanovenie klinického prínosu a bezpečnosti RIZ.

#### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Na identifikáciu potenciálne ďalších dôkazov bol vykonaný nesystematický prehľad literatúry.

Došlo k zmene liečiv považovaných za relevantného komparátora na základe prieskumu zo slovenskej klinickej praxe, ktorý bol zverejnený v roku 2021[20]. APR bol vyradený pre jeho minimálne zastúpenie v klinickej praxi. Naopak bol zaradený TIL, nakoľko bol zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov k 1.9.2022.

## 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 komparátorov?

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

**RIZ** [redacted] klinický prínos voči komparátorom, konkrétne [redacted] QALY voči SEK a [redacted] QALY voči IXE, BRO a TIL.

RIZ dosahuje voči komparátoru IXE 53 874 €/ 1 QALY, voči komparátoru SEK 79 428€/ 1 QALY, voči komparátoru BRO 110 290 € / 1 QALY a voči komparátoru TIL 122 733 €/ 1 QALY a preto (prahová hodnota je [redacted] €/ 1 QALY) nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Skyrizi v indikácii 2. línie BL ložiskovej psoriázy maximálne vo výške [redacted] €. Na dosiahnutie tejto úhrady je nutné poskytnúť zľavu [redacted] % oproti navrhovanej žiadanej úhrady vo výške maximálnej ceny vo verejnej lekárni v čase podania žiadosti (2 975,72 €). **Znamená to poskytnúť zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni v čase zverejnenia hodnotenia (2 899,76 €).**

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

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil Markov model. Stav v Markovom modeli zahŕňujú 2 línie liečby ložiskovej psoriázy a následnú BSC. Každá línia sa skladá z dvoch stavov. Prvý indukčný stav, ktorý trvá 4 cykly. Pokiaľ je liečba účinná, pacient prejde do udržiavacieho stavu, kde zostáva, pokiaľ trvá efekt liečby. Pokiaľ po indukčnom stave, alebo v udržiavacom stave nie je liečba účinná, tak pacient prejde do indukčného stavu vyššej línie. Pokiaľ zlyhá liečba, resp. je prerušená v 2. línii pacient prechádza na BSC. Cyklus v modeli trvá 4 týždne. Z každého stavu je možné prejsť do stavu smrti.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme.

#### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 47,5 roka. Za priemernú hmotnosť pacientov bola zvolená 90,6 kg. Uvedené údaje sú prebrané zo štúdií IMMvent, IMMhance, ultIMMA-1 a ultIMMa-2. Podiel žien sa predpokladá vo výške 30,1%. Zvolený bol časový horizont 10 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme. 10-ročný časový horizont je akceptovateľný vzhľadom na predpokladaný efekt trvania liečby plynúci zo štúdií. Pomer pohlaví je použitý na vytvorenie váženej všeobecnej mortality.

### 5.2.3. Relevantní komparátory

DR v modely použil komparátorov IXE, SEK, UST a BRO.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie IXE, SEK a BRO. UST je BL 2. línie systémovej liečby (a 1. línie BL) a na základe dát o spotrebe zo zdravotných poisťovní nie je v dostatočnej miere používaný vo vyššej 3. línii systémovej liečby ložiskovej psoriázy, tak ako RIZ. UST preto nepovažujeme za relevantný komparátor. TIL je liekom zaradeným do kategorizačného zoznamu od 1.9.2022. Jeho indikačné obmedzenie ho radí na tú istú úroveň, ako je RIZ, BRO, IXE a SEK. TIL preto považujeme za relevantného komparátora.

### 5.2.4. Následná liečba

Ako liečivo vo vyššej línii bolo pri komparátoroch zvolený RIZ a pri RIZ liečivo BRO.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Po zlyhaní liečby RIZ má na základe vyjadrenia odborníkov, dát zo zdravotných poisťovní a prieskumu dodaného DR akceptujeme následnú liečbu BRO. Zvolenie RIZ za následnú liečbu po zlyhaní komparátora neakceptujeme, nakoľko pri akceptovaní základnej myšlienky DR, že sa porovnáva s komparátormi v hypotetickom svete, kde RIZ nie je dostupný nemôže byť RIZ súčasťou ramena s komparátorom.

Po zlyhaní komparátora bude na základe medzinárodných odporúčaní a vyjadrenia odborníka použité liečivo s mechanizmom účinku, ktorý ešte nebol použitý. Pri SEK, IXE a BRO, ktorých mechanizmus účinku je založený na inhibícii IL-17 predpokladáme následnú liečbu TIL, ktorý je založený na inhibícii IL-23. Po zlyhaní komparátora TIL predpokladáme (podobne, ako pri RIZ, ktorý je tiež inhibítorom IL-23) použitie BRO, ktorý je najčastejšie používaným liečivom zo skupiny inhibítorov IL-17 podľa štatistických výstupov zverejnených NCZI z účtu poistenca [6].

### 5.2.5. Údaje o účinnosti a bezpečnosti [37, 38]

Presuny medzi stavmi sú dané všeobecnou mortalitou v populácii, pravdepodobnosťou dosiahnutia účinnosti liečby po indukčnom stave a pravdepodobnosťou prerušenia liečby v udržiavacom stave. Ako kritérium účinnosti liečby je nastavené dosiahnutie a udržanie PASI 75. Pravdepodobnosť účinnosti liečby po indukčnom stave je stanovená na základe NMA Armstrong et. al. 1 [37], ktorá porovnáva účinnosť terapií v 10. – 16. týždeň po ich nasadení. Pravdepodobnosť prerušenia liečby v udržiavacom stave je stanovená z dvoch údajov. Prvým údajom je pomer prerušenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov v bližšie nešpecifikovanej NMA, ktorá obsahuje RIZ a relevantných komparátorov. Druhým údajom je miera prerušenia liečby, ktorá je obsiahnutá v štúdií Warren et al. [40]. Frekvenciu výskytu AE DR prevzal pre RIZ a pre komparátory z rozdielnych štúdií. Pre RIZ zo štúdií ultIMMA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie PASI 75 ako kritéria účinnosti v poslednej línii liečby sa nám zdá veľmi prísne, adekvátnejším sa nám zdá pred rozhodnutím o vysadení poslednej liečby aplikovať omnoho menej striktné kritériá, napríklad PASI 50 nakoľko obzvlášť pri rozhodnutí o ukončení poslednej BL a prechod na BSC by to viac zodpovedalo klinickej praxi. Akceptujeme však použitie kritéria PASI 75, nakoľko dostupné klinické dáta pre tento ukazovateľ sú kvalitnejšie.

Stanovenie pravdepodobnosti účinnosti liečby na základe dát z NMA Armstrong et al. 1 považujeme za adekvátne, nakoľko táto NMA obsahuje všetkých relevantných komparátorov. Nakoľko však RIZ nedosiahol štatisticky významne lepší výsledok voči IXE a BRO, považujeme nastavenie pravdepodobnosti prechodu pre všetky 3 terapie na jednu úroveň, na úroveň mediánovej pravdepodobnosti RIZ.

Pravdepodobnosť prerušenia liečby v udržiavacom stave je stanovená rôzne pre rôzne liečby, čo je odvodené od bližšie nešpecifikovanej NMA, z ktorej vychádzajú štatisticky významné rozdiely vo frekvencii AE vedúcich k prerušeniu liečby. Uvedená NMA nie je obsahom FER. NMA, ktorú uvádza DR pri dokazovaní bezpečnostného profilu je NMA Armstrong et al. 2 Táto NMA obsahuje dáta o prerušení liečby, preto nie je dôvod, prečo by sa mala použiť iná NMA. V NMA Armstrong et al. 2 sú rozdiely s komparátormi SEK a IXE vo frekvencii AE vedúcich ku prerušeniu liečby štatisticky nevýznamné. Preto považujeme za adekvátne aplikovať rovnakú pravdepodobnosť prerušenia liečby pri RIZ a pri komparátoroch a to aj tých, ktoré NMA2 neobsahuje, nakoľko neexistuje predpoklad, že by boli rozdiely vo výskyte AEs u rôznych BL štatisticky signifikantne rozdielne. Rovnaký scenár preferoval pri svojom hodnotení aj anglický NICE a nastavil ročnú pravdepodobnosť na prerušenie liečby na 20% u všetkých liečiv Samotná táto zmena spôsobí takú zmenu v základnom scenári DR, že RIZ prestane byť dominantný voči IXE a BRO a generované QALY všetkými tromi technológiami je na jednej úrovni[29].

NIHO nepovažuje za optimálne použitie frekvencie výskytu AE z rozdielnych štúdií v situácii kedy existuje NMA Armstrong et al. 2, ktorá porovnávala bezpečnostný profil RIZ a komparátorov SEK a IXE. Vzhľadom k tomu, že frekvencia výskytu AE má veľmi malý potenciál ovplyvniť výsledok, NIHO akceptuje nastavenie DR.

### 5.2.6. Údaje o kvalite života

DR použil utility zo štúdií ultIMMA-1 a ultIMMa-2 pre rozdielne stavy podľa odpovede na terapiu v škále PASI. DR použil údaje o kvalite života z podskupiny pacientov v zmienených štúdiách, ktorí mali vstupne skóre v škále DLQI >10.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie utilít zo štúdií ultIMMA-1 a ultIMMa-2 akceptujeme, ale považujeme za adekvátne použiť dáta z celej populácie v štúdiách, nie len populácie s DLQI >10, nakoľko stanovenie DLQI nie je predpokladom pre indikáciu biologickej liečby na Slovensku tak ako v Anglicku, kde je súčasťou indikačných obmedzení aj DLQI >10. Použité hodnoty zmeny utilít na základe odpovede na liečbu vid' Tabuľka 11.

Tabuľka 11: Hodnoty zmeny v utilitách na základe odpovede na liečbu použité v modely

PASI	dáta zo štúdií UltIMMA-1/2: Všetci pacienti	dáta zo štúdií UltIMMa-1/2: pacienti s DLQI > 10
Bez odpovede	-0.00024429	0.0234908
PASI 50-74	0.089158897	0.131265054
PASI 75-89	0.138133518	0.19036827
PASI 90-99	0.164050138	0.219509414
PASI 100	0.165976933	0.223562707

Zdroj: [5]

### 5.2.7. Náklady

#### Náklady na lieky

DR použil v modely náklady aktuálne v čase podania zmenovej žiadosti vid' Tabuľka 12: Náklady za liečivá použité v modely.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

V modeli bola upravená cena RIZ a komparátorov SEK, IXE a BRO podľa aktuálneho kategorizačného zoznamu z 10/2022 [41]. Podrobnosti viď Tabuľka 12.

Tabuľka 12: Náklady za liečivá použité v modeli

Liečivo	Cena na jednotku podľa DR (€)	Cena na jednotku podľa NIHO (€)	Sila jednotky (mg)
Risankizumab	1487.86	1449.88	75
Secukinumab	532.60	501.82	150
Ixekizumab	1083.41	1042.00	80
Tildrakizumab	2304.00	2304.05	100
Brodalumab	515.00	501.05	210

Zdroj: [5,41]

### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na AE použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

### 5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

#### Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý na prepočítanie zmenených parametrov potrebuje uloženie a najmenej 20 sekúnd. Z uvedených dôvodov považujeme model za neštandardný.

### 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Základný scenár predložený DR (viď Tabuľka 13) predpokladá, že RIZ je dominantný voči všetkým relevantným komparátorom.

Tabuľka 13: Výsledok základného scenára podľa DR

Liečivo	Risankizumab	Secukinumab	Ixekizumab	Ustekinumab	Brodalumab
QALY	1.23	1.22	1.19	1.17	1.23
Náklady na liečbu (€)	79 181	83 215	82 680	79 546	79 639
Cena v porovnaní s RIZ (€)	n/a	-4 033	-3 499	-365	-458
Pridané QALY v porovnaní s RIZ	n/a	0.01	0.04	0.06	0.00
Náklad za pridané QALY	n/a	RIZ je dominantný	RIZ je dominantný	RIZ je dominantný	RIZ je dominantný



### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Z komparátrov bol vyradený UST a bol zaradený TIL vid' 5.2.3;
- Bola zmenená následnosť liečby na základe mechanizmu účinku liekov, zastúpenia liekov v reálnej klinickej praxi a na základe predpokladu hypotetickej neexistencie RIZ pri komparovaných ramenách (predpoklad DR, ktorý je podstatou celej zmenovej žiadosti) vid' 5.2.4;
- Pravdepodobnosť prerušenia liečby bola upravená na jednu úroveň vid' 5.2.5;
- Utility boli upravené, aby viac zodpovedali indikačným obmedzeniam na Slovensku vid' 5.2.6;
- Náklady boli aktualizované podľa ZKL k 10/2022 vid' 5.2.7.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO (vid' *Tabuľka 14*) je výsledok po úprave v zmysle 5.3.2.

RIZ preukázal klinický prínos voči komparátorom, konkrétne ■■■ QALY voči SEK a ■■■ QALY voči IXE, BRO a TIL. Vid' Ako ukazuje *Tabuľka 14*, RIZ dosahuje voči komparátoru IXE ICUR 53 874 €/ 1 QALY, voči komparátoru SEK 79 428€/ 1 QALY, voči komparátoru BRO 110 290 € / 1 QALY a voči komparátoru TIL 122 733 €/ 1 QALY a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (HDP na obyvateľa za rok 2020 je 16 867.96 €, prahová hodnota je ■■■ € / 1 QALY) [42, 43].

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Skyrizi v indikácii 2. línie BL ložiskovej psoriázy maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 975,72 € a čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni v čase zverejnenia hodnotenia vo výške 2 899,76 €. Aktuálna úhrada je vo výške 2 726,74 €.

*Tabuľka 14: Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*

Liečivo	Risankizumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Tildrakizumab 100 mg
QALY	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liečbu (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Cena v porovnaní s RIZ (€)	n/a	■■■	■■■	■■■	■■■
Pridané QALY v porovnaní s komparátorom	n/a	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklad za pridané QALY (€)	n/a	79 428	53 874	110 290	122 733

## Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia (viď *Tabuľka 15*). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

V prípade skúmanej indikácie RIZ je mierna miera neistoty [REDACTED].

*Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty*

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	█
Stredná	█
Vysoká	█

## 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model s dátami z NMA1 Armstrong et al.. V predloženom základnom scenári sme identifikovali niekoľko nedostatkov, ktoré zvýhodňovali RIZ voči jeho komparátorom. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

RIZ [REDACTED] klinický prínos voči komparátorom, konkrétne [REDACTED] QALY voči SEK a [REDACTED] QALY voči IXE, BRO a TIL.

RIZ dosahuje voči komparátoru IXE 53 877 €/ 1 QALY, voči komparátoru SEK 79 421€/ 1 QALY, voči komparátoru BRO 110 295 € / 1 QALY a voči komparátoru TIL 122 735 €/ 1 QALY a preto (prahová hodnota je [REDACTED] € / 1 QALY) nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Skyrizi v indikácii 2. línie BL ložiskovej psoriázy maximálne vo výške [REDACTED] €, čo znamená zľavu [REDACTED]% oproti navrhovanej žiadanej úhrade vo výške maximálnej ceny vo verejnej lekárni v čase podania žiadosti vo výške 2 975,72 €, a čo znamená zľavu [REDACTED]% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni v čase zverejnenia hodnotenia vo výške 2 899,76 €.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Skyrizi v roku 2025 vo výške ■ a čistý dopad Skyrizi vo výške ■ € a v roku 2026 vo výške ■ € a čistý dopad Skyrizi vo výške ■ €.

Vzhľadom k nedostatočne odôvodnenému predpokladu rastu počtu pacientov s RIZ a kategorizácie nového komparátora TIL považujeme za pravdepodobnejší nižší počet pacientov, napríklad taký, ako DR predpokladá v roku 2023 (876 pacientov) a teda za pravdepodobnejší považujeme dlhodobý ročný dopad na tejto úrovni, teda ■ ročne a čistý dopad nákladovo efektívnej úhrady, ktorú navrhuje NIHO vo výške ■ ročne.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Základným predpokladom DR v zmenovej žiadosti lieku Skyrizi je, že sa v súčasnosti v našom systéme liek Skyrizi vôbec nepoužíva. DR porovnáva Skyrizi z ostatnými komparátormi, akoby Skyrizi nebol kategorizovaný. Tomuto predpokladu je podriadená analýza dopadu na rozpočet, ktorú DR predložil.

DR predpokladá, že žiadny z pacientov, ktoré užívajú RIZ neukončí svoju liečbu. V dopade na rozpočet DR uvádza ročný prírastok pacientov a nepredpokladá ich úbytok. DR predpokladá, že všetci noví pacienti pribudnú naraz a ich prírastok nebude rozložený na celý rok.

DR predpokladá zastúpenie pacientov medzi komparátormi na základe spotreby liekov z roku 2020.

#### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené vid' Obrázok 1.

Obrázok 1: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2021	2022*	2023	2024	2025	2026	2027
počet pacientov (YE)	410	664	876	1164	1414	1608	1810
noví pacienti		254	212	288	250	194	202
pokračujúci pacienti		410	664	876	1164	1414	1608
počet balení		2340	3510	4644	5850	6840	7699
Úhrady (Euro)		1 740 796 €	10 444 777 €	13 819 244 €	17 407 962 €	20 353 925 €	22 910 068 €
Kompetitívny sumy úhrad							
noví pacienti (EUR)		1 271 457 €	4 244 866 €	5 766 610 €	5 005 738 €	3 884 453 €	4 044 636 €
pokračujúci pacienti (EUR)		1 487 765 €	9 637 812 €	12 714 945 €	16 895 201 €	20 523 896 €	23 339 763 €
Kompetitívny suma úhrad (EUR)		2 759 222 €	13 882 678 €	18 481 555 €	21 900 939 €	24 408 348 €	27 384 399 €
<b>Dopad na rozpočet (EUR)</b>		<b>-1 018 426 €</b>	<b>-3 437 901 €</b>	<b>-4 662 312 €</b>	<b>-4 492 977 €</b>	<b>-4 054 424 €</b>	<b>-4 474 331 €</b>

\*predpoklad zmeny úhrady v 10/2022 (teda len tri mesiace v roku počítané)

Zdroj: [5]

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

NIHO neakceptuje základný predpoklad DR pre odhad dopadu na rozpočet, že RIZ vstupuje do sveta, kde RIZ nie je kategorizovaný. Dôvodom je, že nedochádza ku zmene indikačného obmedzenia pre RIZ a RIZ je rutinne používaný v klinickej praxi. Výrazný rast počtu pacientov, ktorý predpokladá DR nie sú dostatočne zdôvodnené.

#### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO pri úhrade navrhovanej DR

DR žiada o navýšenie úhrady na balenie na úroveň MCV, čo predstavuje navýšenie o 173.02 €. Pri akceptovaní ostatných predpokladov predstavuje odhad dopadu na rozpočet vid Tabuľka 16. Vzhľadom k nedostatočnému odôvodneniu výrazného navyšovania počtu pacientov považujeme tento odhad dopadu za značne konzervatívny, teda predpokladáme, že by bol s vysokou pravdepodobnosťou nižší.

Tabuľka 16: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO bez akceptovania predpokladu o vstupe do hypotetického sveta bez RIZ

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	410	664	876	1164	1414	1608	1810
Noví pacienti		254	212	288	250	194	202
Pokračujúci pacienti		410	664	876	1164	1414	1608
Počet balení		2340	3510	4644	5850	6840	7699
Celkový dopad na rozpočet		6 785 438 €	10 178 158 €	13 466 485 €	16 963 596 €	19 834 358 €	22 325 252 €
Čistý dopad na rozpočet		404 866 €	607 300 €	803 504 €	1 012 167 €	1 183 456 €	1 332 080 €

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

### 6.3.3. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO pri nákladovo efektívnej úhrade

Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO používa odhadované počty pacientov uvedené DR a vychádza z nákladovo efektívnej úhrady, ktorá je vo výške ■ € za balenie a teda o ■ € nižšia, ako súčasná úhrada a preto má šetriaci dopad na rozpočet, vid' Tabuľka 17. Aktuálna úhrada je vo výške 2 726,74 €.

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Skyrizi v roku 2025 vo výške ■ a čistý dopad Skyrizi vo výške ■ €, a v roku 2026 vo výške ■ € a čistý dopad Skyrizi vo výške ■ €. Vzhľadom k nedostatočne odôvodnenému predpokladu rastu počtu pacientov s RIZ považujeme za pravdepodobnejší nižší počet pacientov, napríklad taký, ako DR predpokladá v roku 2023 a teda za najpravdepodobnejší považujeme dlhodobý ročný dopad na tejto úrovni, teda ■ ročne a čistý dopad nákladovo efektívnej úhrady, ktorú navrhuje NIHO vo výške ■ ročne.

Tabuľka 17: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO pri nákladovo efektívnej úhrade RIZ

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	410	664	876	1164	1414	1608	1810
Noví pacienti		254	212	288	250	194	202
Pokračujúci pacienti		410	664	876	1164	1414	1608
Počet balení		2340	3510	4644	5850	6840	7699
Celkový dopad na rozpočet		■	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet		■	■	■	■	■	■

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Z klinických dát plynie klinický prínos RIZ oproti komparátom bez identifikovaných výrazných strát na zdraví.

Podľa OZ Bodkáčik prináša RIZ zlepšenie stavu, zlepšenie podmienok, výkonu činností jedinca. Odbúranie starostlivosti pri ošetrovaní.

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Neboli identifikované aspekty implementácie RIZ, ktoré by ohrozovali profesionálne hodnoty.

Klinický odborník A nezmiňuje ohrozenie akýchkoľvek profesionálnych hodnôt. Klinický odborník B vníma rozdiel medzi tým, ako by pacientov chcel liečiť na základe medzinárodných odporúčaní a ako ich môže liečiť na základe indikačných obmedzení na Slovensku.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Neboli identifikované faktory, ktoré by ovplyvnili spravodlivú distribúciu zdrojov, alebo rovný prístup k terapii. Podľa OZ Bodkáčik existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine, alebo osobám prístup k RIZ. Nešpecifikuje aké.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

RIZ je kategorizovaný a hrađený už v súčasnosti, preto sa neočakáva zmena v procese poskytovania zdravotnej starostlivosti. Výhodou RIZ oproti komparátorom, okrem TIL je nižšia frekvencia jeho dlhodobého užívania, konkrétne 12 týždňov v porovnaní s 8 týždňami u GUS, mesiacom u SEK, 4 týždňami pri IXE a 2 týždňami pri BRO.

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Klinický odborník A a B uvádzajú, že RIZ by mal predpisovať dermatológ po zlyhaní systémovej liečby.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Podľa OZ Bodkáčik pacienti očakávajú lepší zdravotný stav, zlepšenie príznakov, odbúranie mastí a inej obmedzujúcej liečby a skrátenie doby čakania na zlepšenie zdravotného stavu. Pacienti majú dobré skúsenosti, len sa zdá sa, že neúčinkuje na kĺby a majú občasné problémy s reakciami po vpíchnutí.

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Podľa OZ Bodkáčik pacienti hlavne v menších regiónoch nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám. Pomohlo by zväčšenie rozsahu odborných vyšetrení priamo u lekára kde chodia napr. aj u všeobecného v dedine, aby nemuseli dochádzať napr. na odber krvi do centier a potom zase pre výsledky.

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

Podľa OZ Bodkáčik má RIZ dobrý vplyv na schopnosť pacientov pracovať a používanie hodnoteného liečiva zlepši aktivity denného života.

### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Podľa OZ Bodkáčik by pacientom pomohlo, keby lekár komunikoval aj negatíva.

### **7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Neboli identifikované pacientske skupiny, u ktorých by bolo vyššie riziko poškodenia liečivom RIZ.

V OZ Bodkáčik nevedia posúdiť, či existujú takéto zraniteľné skupiny pacientov.

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.



### **Autori**

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC.  
Autori: MUDr. Matej Palenčár

### **Podpora**

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC., Daniel Kozák, M.Sc.  
Klinickí odborníci: Odborník A: ■  
Odborník B: ■  
Pacientske organizácie: OZ Bodkáčik: ■

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Palencar M., Stanak M.; Liečivo rizankizumab (Skyrizi) na liečbu pacientov s ložiskovou psoriázou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 1; 2022; Bratislava: NIHO.

### **Konflikt záujmov**

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade 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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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](http://www.eunetha.eu)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health*. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.
- [2] Feldman Steven R: Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis; In: *UpToDate*, (Accessed on April 14, 2022) [https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=psoriasis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=psoriasis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- <sup>3</sup> Feldman Steven R: Treatment of psoriasis in adults; In: *UpToDate*, (Accessed on April 14, 2022) [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see_link)
- <sup>4</sup> Farmakoekonomický rozbor lieku Skyrizi; ID podania 17085; stiahnutelné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/22798>
- <sup>5</sup> Farmakoekonomický rozbor lieku Skyrizi; ID podania 23321 stiahnutelné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/30957>
- <sup>6</sup> NCZI 2022: Humánne lieky hražené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca v r. 2021, prístupné dňa 17.8.2022 z odkazu: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Ucet\\_poistenca/ucet\\_poistenca\\_lieky\\_2021\\_ATC.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2021_ATC.xlsx)
- <sup>7</sup> NCZI 2021: Humánne lieky hražené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca v r. 2020, prístupné dňa 17.8.2022 z odkazu: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/top\\_100\\_liekov/Ucet\\_poistenca/ucet\\_poistenca\\_lieky\\_2020\\_SUKL.xlsx](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2020_SUKL.xlsx)
- <sup>8</sup> Korman Neil: Comorbid disease in psoriasis; In: *UpToDate*, (Accessed on April 14, 2022) [https://www.uptodate.com/contents/comorbid-disease-in-psoriasis?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/comorbid-disease-in-psoriasis?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see_link)
- <sup>9</sup> López-Esteban JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol*. 2016 Apr;43(4):395-401. doi: 10.1111/1346-8138.13157. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26460276.
- <sup>10</sup> Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(25):e11185. doi: 10.1097/MD.00000000000011185. PMID: 29924036; PMCID: PMC6023690.
- <sup>11</sup> Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017 Mar;176(3):650-658. doi: 10.1111/bjd.15021. Epub 2016 Dec 22. PMID: 27579733; PMCID: PMC5363241.
- <sup>12</sup> Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212. doi: 10.1111/jdv.13854. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573025.
- <sup>13</sup> Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):394-401. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.062. PMID: 19231638; PMCID: PMC3028518.
- <sup>14</sup> Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):979-87. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19962785; PMCID: PMC3818908.
- <sup>15</sup> Merola JF, Li T, Li WQ, Cho E, Qureshi AA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Jul;41(5):486-9. doi: 10.1111/ced.12805. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890045; PMCID: PMC4915990.
- <sup>16</sup> Global Health Data Exchange; prístupné dňa 9.5.2022 z odkazu: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- <sup>17</sup> Mary West: What to know about the PASI score; *Medical News Today*; prístupné dňa 21.4.2022 z odkazu: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/pasi-score>
- <sup>18</sup> Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.
- <sup>19</sup> Indikačné obmedzenia Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2022 – 30.4.2022, dostupné na: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202204/lieky/cast\\_B\\_ind\\_obmedzenia\\_k\\_01\\_04\\_2022.rtf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202204/lieky/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_04_2022.rtf)
- <sup>20</sup> Martina Ondrušová, Martina Bónová: Manažment vybranej zdravotnej starostlivosti a nákladovosť u dospelých pacientov so stredne ťažkou a ťažkou ložiskovou psoriázou na Slovensku. prístupné dňa 13.5.2022 z odkazu: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-vybranej-zdravotnej-starostlivosti-a-nakladovost-u-dospelych-pacientov-so-stredne-tazkou-a-tazkou-loziskovou-psoriadou-na-slovensku/>
- <sup>21</sup> Péč, Urbanček: Súčasný trendy v liečbe psoriázy, Jún 2022, časopis LDVO – Liečba dermatovenerologických ochorení
- <sup>22</sup> SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Skyrizi, stiahnutelné dňa 19.4.2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_sk.pdf)

- <sup>23</sup> SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Cosentyx, stiahnutelné dňa 19.4.2022 z odkazu: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx\\_130444\\_sk.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_sk.pdf)
- <sup>24</sup> SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Taltz, stiahnutelné dňa 19.4.2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>25</sup> SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Kynetheum, stiahnutelné dňa 19.4.2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kynetheum-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kynetheum-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>26</sup> SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Ilumetri, stiahnutelné dňa 22.6.2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>27</sup> European medicin agency (EMA): Skyrizi; prístupné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
- <sup>28</sup> U.S. Food and drug administration (FDA): Skyrizi prístupné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- <sup>29</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis; prístupné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta596>
- <sup>30</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL: Skyrizi; stiahnutelné dňa 20.4.2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=434384659>
- <sup>31</sup> Rozhodnutie SÚKL, spisová značka SUKLS271614/2020, prístupné dňa 9.5. 2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=532138154>
- <sup>32</sup> Register klinických štúdií: ClinicalTrials.gov, intervenčné klinické štúdie fázy 3 s vyhľadávacím heslom risankizumab pre dospelú populáciu s ložiskovou psoriázou; prístupné dňa 2.5.2022 z odkazu: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=risankizumab&cond=Psoriasis&age\\_v=&gndr=&type=intr&rslt=&phase=2&Search=Apply](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=risankizumab&cond=Psoriasis&age_v=&gndr=&type=intr&rslt=&phase=2&Search=Apply)
- <sup>33</sup> Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P, Ohtsuki M, Flack M, Geng Z, Gu Y, Valdes JM, Thompson EH, Bachelez H. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30097359.
- <sup>34</sup> Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, Igarashi A, Flack M, Geng Z, Wu T, Camez A, Williams D, Langley RG. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jun 1;156(6):649-658. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723. PMID: 32267471; PMCID: PMC7142813.
- <sup>35</sup> Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, Tsai TF, Flack M, Gu Y, Williams DA, Thompson EH, Paul C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3. Epub 2019 Jul 4. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 16; PMID: 31280967.
- <sup>36</sup> Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, Photowala H, Xue Z, Wu T, Zhan T, Beeck S, Shah M, Warren RB. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Feb;12(2):561-575. doi: 10.1007/s13555-021-00679-6. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35050485; PMCID: PMC8850502.
- <sup>37</sup> Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 Mar 1;156(3):258-269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029. PMID: 32022825; PMCID: PMC7042876. Prístupné dňa 2.5.2022 z odkazu: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2759772>
- <sup>38</sup> Armstrong, A.W., Soliman, A.M., Betts, K.A. *et al.* Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* **12**, 167–184 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00647-0>
- <sup>39</sup> Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMmerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):50-59. doi: 10.1111/bjd.19341. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32594522; PMCID: PMC7983954.
- <sup>40</sup> Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2632-2640. doi: 10.1038/jid.2015.208. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26053050.
- <sup>41</sup> MZSR 2022: Zoznam kategorizovaných liekov 1.10. 2022 – 31.10. 2022, Časť I: Abecedný zoznam liekov, prístupný dňa 10.10.2022 z odkazu: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202210/lieky/cast\\_I\\_abc\\_zoznam\\_liekov\\_k\\_01\\_10\\_2022.xls](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202210/lieky/cast_I_abc_zoznam_liekov_k_01_10_2022.xls)
- <sup>42</sup> Ministerstvo financií Slovenskej republiky: 61. zasadnutie výboru pre makroekonomické prognózy (september 2022), prístupné dňa 10.10.2022 z odkazu: [https://www.mfsr.sk/files/archiv/38/Makro\\_tabulka\\_MV\\_sep2022.xlsx](https://www.mfsr.sk/files/archiv/38/Makro_tabulka_MV_sep2022.xlsx)
- <sup>43</sup> Štatistický úrad Slovenskej republiky: Pohyb obyvateľstva v Slovenskej republike v roku 2020 prístupné dňa 10.10.2022 z odkazu: <https://slovak.statistics.sk/PortalTraffic/fileServlet?Dokument=42be9c6f-b0ca-45c5-9214-93670a1a713e>

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Tabuľka 18: Vstup od odborníka A

Vaše meno	█
Názov organizácie	██
Pracovná pozícia	primár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 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 klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. rýchlosť nástupu účinku, krátkodobá aj dlhodobá účinnosť, bezpečnosť, efekt na viaceré domény, nielen na kožu 2. dosiahnutie minimálne PASI90 3. určite áno, je to jedno z najlepších dostupných liečiv na liečbu psoriázy
<b>A0023</b> 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, prosím napíšte ktoré.	1. nejde o nové liečivo, preto na túto otázku neodpovedám 2. IL-23 blokátory (risankizumab ale aj guselkumab) predstavujú vysoko účinnú a veľmi bezpečnú liečbu psoriázy. Risankizumab má navyše pohodlnejšiu aplikáciu (raz za 12 týždňov vs raz za 8 týždňov). Sú menej vhodné u pacientov so súčasným postihnutím axiálneho skeletu, naopak sú najbezpečnejšou liečbou u onkologických pacientov.
<b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	mimo SPC nepoužívam

<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. klinicky, v prípade nejasnosti histologické alebo genetické vyšetrenie</p> <p>2. najlepšou alternatívou k IL-23 blokátorom sú IL-17 blokátory</p> <p>3. žiaľ nie</p> <p>4. väčšinou prechod na IL-17 blokátor</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Na prvej návšteve prebieha edukácia pacienta, aby si vedel liek aplikovať doma. Následne je to na rozhodnutí pacienta, či chce na aplikáciu dochádzať na ambulanciu alebo si bude liek aplikovať sám. Na ambulancii liek aplikuje sestra.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Bohužiaľ áno. Stále je preskripcia biologickej liečby viazaná len na malý počet dermatológov. Je ešte veľa lekárov, ktorí majú pacientov vhodných na biologickú liečbu, ale ich k lekárom, ktorí túto liečbu predpisujú, nepošlú a tak sa k uvedenej liečbe nevedia dostať.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Neviem si predstaviť, že by tu teraz Skyrizi nebolo. Mám veľa spokojných pacientov nastavených na tento liek a switch z tohto lieku na iný je len občasný. Účinnosť lieku je veľmi vysoká a rovnako tak aj bezpečnosť.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Dermatológ po zlyhaní systémovej liečby. Jediné čo by som zmenil, je zrušiť línie biologickej liečby vo všeobecnosti ako tomu je aj inde vo svete. V prvej línii sú u nás na Slovensku väčšinou lacnejšie, ale menej účinné lieky a tým pádom je pravdepodobnosť switchu po niekoľkých mesiacoch veľmi vysoká.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• nie</li> <li>•</li> </ul>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <p>Skyrizi je biologikum, ktoré má:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rýchly nástup účinku</li> <li>• veľmi dobrú krátkodobú aj dlhodobú účinnosť</li> <li>• veľmi dobrú bezpečnosť</li> </ul>	

- pohodlnú aplikáciu raz za 12 týždňov
- veľmi dobrý efekt aj na nechty a dobrý efekt aj na periférne kĺby

Tabuľka 19: Vstup od odborníka B

Vaše meno	█
Názov organizácie	█
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	4. Dosiachnutie PASI 90-100, DLQI 0/1 5. PASI 90, DLQI≤1 6. Áno, významne účinnejší a bezpečnejší ako t.č. zlatý štandard v liečbe psoriázy (PsO) – ADALIMUMAB (štúdia IMMVENT + moja reálna klinická skúsenosť), taktiež významne vyššia účinnosť vs ustekinumab (štúdia ULTIMMA 1, 2 + moja reálna klinická skúsenosť), vs sekukinumab (štúdia IMMERGE). Zároveň NMA analýzy potvrdzujú relatívnej najvyššiu pozíciu rizankizumabu vs systémová (konvenčná aj biologická) liečba psoriázy ( <b>1. Britská asociácia dermatológov - British Association of Dermatologists, BAD, 2020, 2. strong</b> )
<b>A0023</b> 3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre	3. Vzhľadom na významnú účinnosť, bezpečnosť a priaznivé dávkovanie očakávam rastúci trend pacientov medziročne, ktorý je bohužiaľ limitujúci indikačným obmedzením lieku 4. Inhibítory interleukínu 23 nemajú na rozdiel od anti-TNF a inhibítorov IL17 známe a publikované špecifické nežiaduce účinky (TBC, IBD, kandidóza, demyelinizačné ochorenie atď), to znamená, sú vhodné pre každého pacienta a navyše podľa výsledkov NMAs

<p>ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>a RWE majú najdlhšie zotrvanie na liečbe pri dosahovaní stanovených terapeutických cieľov (PASI90), t.j. vzhľadom na indikačné obmedzenie nie je liečba dostupná pre všetkých indikovaných pacientov</p>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Žiadne</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>5. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>6. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>7. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>8. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>5. Ťažká, veľa byrokracie, dlhé čakacie lehoty na doplnkové vyšetrenia, ktoré sú často požadované nad rámec SPC lieku, taktiež nízka ochota periférnych, súkromných dermatovenerológov liečiť pacientov so stredne ťažkou až ťažkou biologickou liečbou kvôli penalizácii zo strany zdravotných poisťovní. A pre všetky pracoviská (štátne nemocnice, súkromné ambulancie) obštrukcie zo strany zdravotných poisťovní pri schvaľovaní liečby .</p> <p>6. Komparátory z klinických štúdií a NMA s sú vymenovaní vyššie, jednotlivé lieky používané na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy sú podávané v súlade s Kategorizáciou liekov a v zmysle platných indikačných obmedzení, ktoré sú dôkladne kontrolované revíznymi lekármi zdravotných poisťovní.</p> <p>7. Slovenské ŠDTP neexistujú, EU smernice z roku 2020 sa nedajú na Slovensku nasledovať, nakoľko indikačné obmedzenia liekov nedovoľujú liečiť pacientov na základe EU odporúčaní, ktoré sú v súlade s EBM</p> <p>8. Následná liečba vyžaduje individuálny prístup k pacientovi, kde je potrebné zvážiť viaceré faktory, ako je napr. predchádzajúca liečba, komorbidity, nežiaduce účinky, liekové interakcie atď</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Rizankizumab ako aj ostatné lieky na liečbu PsO sú podávané v zmysle SPC a indikačného obmedzenia. Liečbu podáva dermatovenerológ, ako v nemocnici, tak aj na periférii. Vo vybraných prípadoch, po zaškolení pacienta dermatovenerológom, si liek môže pacient doma aplikovať sám</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno, ako je uvedené vyššie, slovenskí pacienti nie sú liečení v súlade s EU smernicami na liečbu PsO, ale v súlade s indikačnými obmedzeniami. Taktiež sú veľké regionálne rozdiely v dostupnosti dermatovenerológa, ktorý je ochotný napriek veľkej administratívnej záťaži a nízkemu bodovému ohodnoteniu indikovať systémovú liečbu. Taktiež obštrukcie zo strany zdravotných poisťovní pri schvaľovaní liečby hrajú významnú úlohu v dostupnosti liečby stredne ťažkej a ťažkej psoriázy.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty</p>	<p>Nerozumiem otázke, snažím sa odpovedať Predmetný liek rizankizumab je na Slovensku hrazený viac ako 2 roky na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy. Prístup pre pacientov je limitovaný, ako bolo uvedené vyššie, indikačným obmedzením, obštrukciami zo strany ZP. Liek je predpisovaný napriek limitáciám zo strany indikačného</p>

poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	obmedzenia na základe EBM a individuálneho prístupu k pacientovi (personalizovaná medicína)
<b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liek predpisuje na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy dermatovenerológ (ako je uvedené v SPC a IO) Kritériom je indikačné obmedzenie, nie SPC lieku a EU smernice, ktoré by sa mali uprednostňovať.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rizankizumab je viac ako 2 roky hrađený na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy na Slovensku</li> <li>• Moje klinické skúsenosti sú v súlade s EBM a RWE, význame vysoká a dlhodobá účinnosť, ktorá naplňa terapeutické ciele aj dlhodobo, bohužiaľ nie v zmysle EU smerníc na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy a s významne prínosným bezpečnostným profilom</li> <li>• Limitácia využitia kvôli indikačnému obmedzeniu a obštrukciám zo strany zdravotných poisťovní</li> <li>• Liek je predpisovaný na základe individuálneho prístupu k pacientovi (personalizovaná medicína), hoci toto rozhodnutie je výrazne limitované indikačným obmedzením</li> <li>• Ocenilili by sme, aby sme mohli rizankizumab podávať pacientom v zmysle EU odporučaní – v 1. línii biologickej liečby</li> </ul>	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Tabuľka 20: Vstup od patientskej organizácie

Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Bodkáčik – združenie pre rodiny, deti a mládež s kožným ochorením SR
Pracovná pozícia	štatutár
Krátky opis organizácie	Zastupuje záujmy pacientov s chronickými kožnými ochoreniami v SR, zameriava sa na edukáciu samotných postihnutých, ale aj ich rodín a verejnosti o chronických kožných ochoreniach
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z výpovedí pacientov, z komunikácie s nimi, s ich dotazov v čakárni a na poradenskej linke



<p>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?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>Zabezpečujú to príbuzný , kožný pacient má problém ak má zaradenie psoriáza a psoriatická artritída a nemá okrem nej ešte inú závažnú diagnózu získať nejakú úľavu pomoc alebo doprovod na úrady , pri návšteve lekára ...všetko zabezpečujú rodinný príslušníci , ktorý sú občas aj zúfalý , pretože ťažký kožný rozsah ich veľmi eliminuje ...samotného postihnutého , ale aj rodinného príslušníka</p> <p>Sú to hlavne najbližší príbuzní , buď rodič , deti ....partner ...no v tejto diagnóze sa často o partnerov prichádza...z dôvodu neestetickosti ochorenia celkovo problémov v intímnom partnerskom živote ...samotný handicap frustruje jedinca, aj rodinu a často ich vyčleňuje z bežného spoločenského života</p> <p>Rodiny s členom ,ktorý má kožne chronické ochorenie popisujú problém so sústavným stavom pesimizmu s dôvodu neúspechu v liečbe, znehodnocovaním vecí v byte /napr. posteľ, priadlo a iné z dôvodu sústavného mastenia sa.... problém s financiami ...postihnutý člen rodiny má problém zaradiť sa pracovne alebo býva často PN ....je tu často beznádej</p>
<p><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Vyšetrenia na určenie diagnózy sú individuálne , často pacienti vravia že je to odber krvi , vyšetrenie fokusov v tele , zubne vyšetrenie, odber kúska kože – biopsia ....respektíve aj ster z kože ...Čas je dosť dlhý – je to individuálne ...u kožných pacientov často problematické , lebo prejavy nie sú vždy presne zreteľné.... jedinca sa sťažujú ,že správne nastavená liečba je problém a trvá dlho, aby vôbec mali nejakú úľavu a zlepšenie stavu ...a aj keď nastane ,tak po čase stagnuje a je to kolotoč dokola ....čas môže byť aj / v niektorých prípadoch bol aj rok / , v iných najmenej 3-4 mesiace</p>
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Áno .... hlavne v menších regiónoch ....možnosť väčšieho rozsahu odborných vyšetrení priamo u lekára kde chodia ...napr. aj u všeobecného odborného v dedine , aby nemuseli dochádzať napr. na odber krvi do centier a potom zase pre výsledky ...taktiež predpis špeciálnej liečby , ktorú dostáva dlhodobo a má ju od špecialistu dermatológa ...napr. biologickú liečbu...resp. inú liečbu od dermatológa taktiež aj samotný prístup lekárov v regiónoch .</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p>H0100 Ak ste o hodnotenom liečive už počuli, aké máte od neho očakávania? Čo si myslíte, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladáte výhody a nevýhody spojené</p>	<p>Samozrejme lepší zdravotný stav, zlepšenie príznakov , odbúranie masť a inej obmedzujúcej liečby ....skrátenie doby čakania na zlepšenie zdravotného stavu</p>

<p>s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	
<p><b>D0017</b> Ak máte skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku, aké sú vaše skúsenosti?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom nemáte, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Dobre ...len zdá sa, že nemá záber na kĺby ...a občas reakcie po vpichnutí ...</p>
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré máte, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vnímate ako riziko?</p>	<p>Neviem posúdiť ....</p>
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa vás potrebné komunikovať pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Vraviť aj negatíva .....respektíve predvídať podľa zhodnotenia celkového zdravotného stavu</p>
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?</p>	<p>áno</p>
<p><b>Spoločenské aspekty liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Veľmi dobrý ...</p>
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Áno zlepšilo ... k lepšiemu</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Dobre ...zlepšenie stavu , zlepšenie podmienok výkonu činností jedinca... odbúranie starostlivosti pri ošetrovaní</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	<p>Ľudia na biologickej liečbe ... majú problém ,aj keď liečbu dostávajú a eliminuje ich ťažkosti , aj keď sú v stave zlepšenia...ale nikdy sa ich handicap nestratí úplne ...tak ak sú nastavení na danú liečbu , majú problém v sociálnej poisťovni uznať im rozsah ochorenia a odoberajú im percentá zaradenia v rámci invalidných dôchodkov a príspevkov , čo mnohých ,ktorý majú problém sa začleniť do pracovného procesu značne poškodzuje ....to sa týka pri liečbe biologickom všeobecne .....,takže tu nastáva pre jedinca ďalší a to existenčný problém</p>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostupnosť liečby a vyšetrení aj v regiónoch , samozrejme po doporučení a zhodnotení odborným dermatológom</li> <li>• Zváženie adekvátnosti liečby a jej rizík ...</li> <li>• Komunikácia s lekármi , sociálnou poisťovňou a pomoc pri odbúraní odoberaní soc. dávok pre ľudí nastavených na biologickú liečbu , lebo aj keď je stav zlepšená , nie je stále zlepšení –aj na biologickej liečbe sú stavy zhoršenia podľa období – stav je aj tak nemenný , len prejavy sú eliminované ....</li> </ul>	

#### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorá by deklarovala konflikt záujmov.

#### 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

Tabuľka 21: Žiadosť o súčinnosť 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Dátum poslania výzvy: 09.05.2022</p> <p>Žiadosť o dodanie dát k porovnaniu s komparátormi v ukazovateli kvality života DLQI</p>	<p>Dátum odpovede: 17.05.2022</p> <p>DR poskytol požadované dáta ako sumár výsledkov komparátorov a ďalších terapií v ukazovateli DLQI v prehľadnej tabuľke podľa času zberu dát od začatia terapie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Porovnania DLQI sú naivné (nezohľadňujú rozdiely v populácii, nezachovávajú randomizáciu), preto ich nereportujeme v texte hodnotenia, sú uvedené v prílohe.</p>

Tabuľka 22: Žiadosť o súčinnosť 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
----------------------	------------	--------------------------

Dátum poslania výzvy: 09.05.2022	Dátum odpovede: 17.05.2022	
Žiadosť o doplnenie FER a modelu o komparátora GUS	DR nedoplní FER a model o komparátora GUS, nakoľko ho nepovažuje za relevantného komparátora.	Neakceptujeme vysvetlenie DR. Nutné doplnenie údajov, ktoré by tvrdenia DR dokazovali.

Tabuľka 23: Žiadosť o súčinnosť 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 25.05.2022	Dátum odpovede: 27.05.2022	
Žiadosť o doplnenie hesla k modelu, nakoľko model nahraný na portál kategorizáciei 9.3.2022 nespĺňa náležitosti §1 ods. 1 písm. l) vyhlášky č. 422/2011 Z.z. MZSR o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku	DR argumentuje, že všetky náležitosti vyhlášky boli splnené, napriek tomu dodáva heslo.	Akceptujeme dodanie hesla, neakceptujeme vysvetlenie o splnení náležitostí vyhlášky.

Tabuľka 24: Žiadosť o súčinnosť 4

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 31.05.2022	Dátum odpovede: 12.06.2022	
Žiadosť o doplnenie štúdie na základe prieskumu pomocou panelu DELPHI o zastúpení jednotlivých liečob v rôznych línách liečby psoriázy. DR vo FER avizoval jeho doplnenie v priebehu konania.	DR dodal článok Pěč, Urbanček: Súčasný trendy v liečbe psoriázy.	Akceptujeme dodanie článku.

## 9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 25: NMA Armstrong 1 Checklist validity

Study reference	NMA Armstrong et al., 2020 [37]
<b>RELEVANCE</b>	
Is the population relevant?	No <sup>d</sup>
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes <sup>k</sup>
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
<b>CREDIBILITY</b>	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Unclear <sup>l</sup>

<sup>d</sup> Patients naive to systematic or biological treatment.

<sup>k</sup> Quality of life

<sup>l</sup> Not describing treatment modifiers

6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	
<b>Analysis methods</b>	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	No
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Unclear
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	No
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Unclear
<b>Reporting Quality and Transparency</b>	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	No
<b>Interpretation of findings</b>	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
<b>Conflict of interests</b>	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes <sup>m</sup>
22. If yes, were steps taken to address these?	Unclear

Tabulka 26: NMA Armstrong 2 Checklist validity

Study reference	Armstrong et al., 2021 [38]
<b>RELEVANCE</b>	
Is the population relevant?	No <sup>n</sup>
Are any relevant interventions missing?	Yes <sup>o</sup>
Are any relevant outcomes missing?	Yes <sup>p</sup>
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
<b>CREDIBILITY</b>	

<sup>m</sup> Sponsor is Abbvie

<sup>n</sup> Patients naive to systematic or biological treatment.

<sup>o</sup> Tildrakizumab

<sup>p</sup> Quality of life

Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Unclear <sup>q</sup>
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	No
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Unclear
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	No
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	No
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	No
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes <sup>r</sup>
22. If yes, were steps taken to address these?	Unclear

<sup>q</sup> Not defined treatment modifiers

<sup>r</sup> Sponsor is Abbvie