

Liečivo abrocitinib (CIBINQO) na liečbu stredne ťažkej a ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých

Hodnotenie zdravotníckej technológie

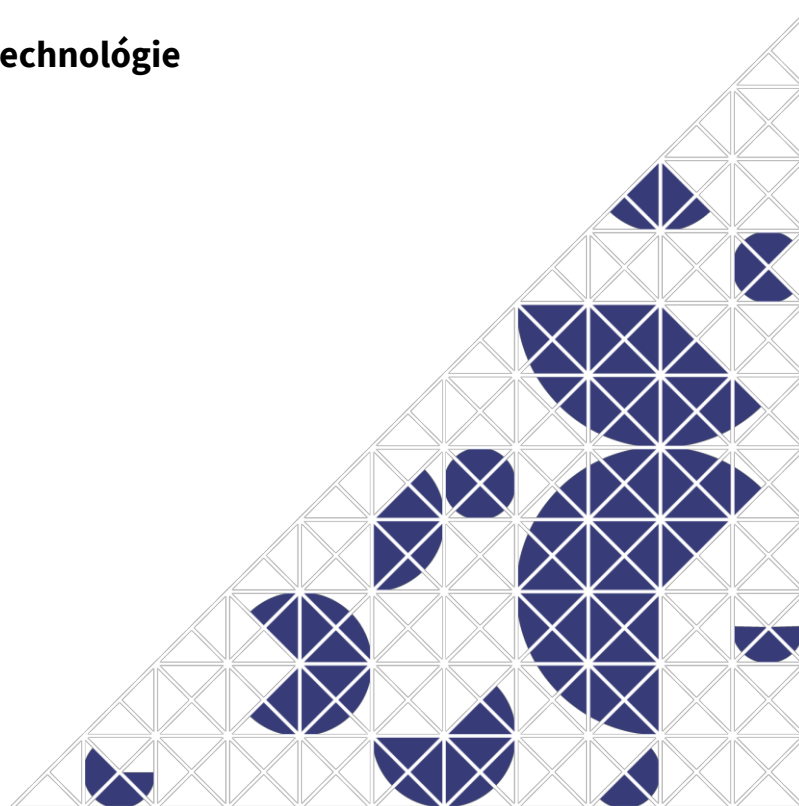
Číslo žiadosti:
25658, 25659

ATC skupina:
D11AH08

ŠÚKL kód:
9346D, 9341D

Publikované dňa:
22.11.2022

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: 11/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	32
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	37
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	37
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	37
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	45
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	48
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	48
6.2. Základný scenár predložený DR	48
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	50
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	53
7.1. Etická analýza	53
7.2. Organizačné aspekty	54
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	54
7.4. Právne aspekty.....	55
8. Zdroje	57
9. Apendix	62
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	62
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	66
9.3. Vstupy patientskych organizácií	67
9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	68
9.5. ISPOR dotazník k zahrnutým NMA	70

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)	10
Tabuľka 2: Počet vyšetrených osôb s AD v dermatovenerologických ambulanciách v rokoch 2013-2020.....	15
Tabuľka 3: Hodnotenie závažnosti atopickej dermatitídy podľa ETFAD/EADV 2020	18
Tabuľka 4: Hodnotenie závažnosti atopickej dermatitídy na základe EASI skóre a POEM skóre	18
Tabuľka 5: ETFAD/EADV odporúčanie z roku 2020 pre liečbu dospelých pacientov s AD	19
Tabuľka 6: Prehľad ukončených klinických štúdií relevantných ku klinickej účinnosti podľa kritérií PICO	27
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti ABRO v kombinovanej terapii zo štúdie JADE COMPARE	30
Tabuľka 8: Percento pacientov s dosiahnutou odpoveďou EASI v 12. – 16. týždni z NMA Silverberg et al.....	32
Tabuľka 9: Klinická účinnosť použitá v modeli podľa nastavenia NIHO	40
Tabuľka 10: Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni podľa DR	40
Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli v nastavení od DR	42
Tabuľka 12: Predpoklady, na základe ktorých sú odvodené kvality života v rozdielnych týždňoch a stavoch modelu.	42
Tabuľka 13: Prehľad kvality života pochádzajúci zo štúdie JADE COMPARE podľa stavu v ekonomickom modeli ..	43
Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	46
Tabuľka 15: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	47
Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie do ZKL k 12/2022)48	
Tabuľka 17: Predpokladaná spotreba podľa DR po jednotlivých baleniach (zaradenie do ZKL k 12/2022).....	49
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zaradenie do ZKL k 12/2022	49
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL k 12/2022 ...	49
Tabuľka 20: Odhad pacientov v skupine s ťažkou AD po zlyhaní systémovej liečby začínajúcich liečbu podľa NIHO, pri predpoklade zaradenia lieku Cibinqo do ZKL k 3/2023	50
Tabuľka 21: Odhad pacientov v skupine so stredne ťažkou AD začínajúcich liečbu podľa NIHO, pri predpoklade zaradenia lieku Cibinqo do ZKL k 3/2023.....	51
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie do ZKL k 03/2023	51
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL k 3/2023 .	52

Obrázky

Obrázok 1: Odpoveď PP-NRS4 pre ABRO a DUP zo štúdie JADE DARE	31
---	----

Použité skratky

ABRO	abrocitinib
AD	atopická dermatitída
AE	adverse events - nežiadúce udalosti
ATP	adenozíntrifosfát
BARI	baricitinib
BSA	body surface area
CI	confidence interval
CrI	credible interval
CYSA	cyklosporín A
D	podanie denne
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DPH	daň z pridanej hodnoty
DR	držiteľ registrácie
DUP	dupilumab
Dx2	podanie 2x denne
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EASI	Eczema Area and Severity Index
EKG	elektrokardiogram
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis

EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FDA	Food and Drug Administration
HDL	high density lipoprotein
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
HTA	Health technology assessment
ICUR	incremental cost-utility ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	imunoglobulín E
IL-13	interleukín 13
IL-2	interleukín 2
IL-4	interleukín 4
IO	indikačné obmedzenie
ISA	Integrated safety analysis
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
JAK	Janusove kinázy
LDL	low density lipoprotein
MACE	major adverse cardiovascular events
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MEA	managed entry agreement
<u>MeSH</u>	Medical Subject Heading
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MM	Markovov model
MTX	metotrexát
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	network meta analysis
NR	non-respondér - neodpovedá na liečbu
NRI	nonresponder imputation
OR	odds ratio
p.o.	perorálne
PDE-4	fosfodiesteráza 4
PICO	Population Intervention Control Outcomes
PLA	placebo
PO	preskripčné obmedzenie
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
PROs	patient-reported outcomes
PUVA	fototerapia
Q2W	podanie raz za 2 týždne
QALY	quality-adjusted life year
R	respondér - odpovedá na liečbu
RCTs	randomizované kontrolované štúdie
s.c.	subkutánne
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
ŠDTP	štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
SOC	štandardná liečba
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
STAT	signálne transduktory a aktivátory transkripcie
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
tbl flm	filmom obalené tablety
TCI	topical calcineurin inhibitors
TCS	topical corticosteroids
TEAE	Treatment emergent adverse events

TOP	topická terapia
TYK	tyrozín kináza
ULN	upper limit of normal
UPA	upadacitinib
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Cibinqo, pokiaľ nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie a zároveň držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá zľave ■■■ % pre Cibinqo 28 x 100 mg a zľave ■■■ % pre Cibinqo 28 x 200 mg. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**

Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ alebo alergológ u dospelých pacientov

- a) so stredne ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na lokálnu medikamentóznú liečbu majú zdokumentovanú neúčinnosť, intoleranciu alebo je pre nich táto liečba nevhodná a majú EASI skóre 16 - 21, IGA skóre 3, Pruritus NRS skóre 4 - 6 a postihnutých ≥ 10 % BSA
- b) s ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na liečbu cyklosporínom majú zdokumentovanú intoleranciu, neúčinnosť alebo je pre nich táto liečba nevhodná.

Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

- nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16,
- nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24,
- v prípade výskytu nezvládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

Odôvodnenie

Atopická dermatitída (AD) je chronické ochorenie charakterizované akútnymi fázami relapsu, pri ktorých dochádza k zhoršeniu stavu a k potrebe intenzívnejšej liečby. Kožné prejavy zahŕňajúce suchosť, erytém, edém, lichenifikáciu, exkoriáciu, lúpanie, praskanie pokožky, mokvanie či krvácanie predstavujú záťaž pre pacienta, a vedú k zníženej kvalite života. Porušená bariéra kože je navyše rizikom pre vznik infekcií. Okrem kožných prejavov je prítomné aj svrbenie, často zhoršené v noci, ktoré vedie k nespavosti. Manažment liečby pacienta s AD si vyžaduje individuálny prístup. Aktuálne je pre pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu hradený cyklosporín A (CYSA) a pri jeho neúčinnosti alebo nevhodnosti dupilumab (DUP) a baricitinib (BARI).

- **Abrocitinib (ABRO) v kombinácii so štandardnom terapiou (SOC) dosiahol štatisticky významné zlepšenie v 12. – 16. týždni v ukazovateľoch hodnotiacich rozsah a závažnosť ekzému (odpoveď EASI a IGA) a svrbenie (odpoveď PP-NRS) oproti samotnej SOC.** Dáta zo stále prebiehajúcej štúdie naznačujú dlhodobé pretrvávajúce efektu ABRO až do 48. týždňa.
- ABRO v porovnaní s DUP preukázal rýchlejší nástup účinku v zmierňovaní svrbenia s mediánom času 11 dní oproti 25 dňom. **Od 12. týždňa pre parameter PP-NRS4 a od 16. týždňa pre parameter EASI-75 nebol zistený štatisticky významný rozdiel v odpovedi na ABRO oproti odpovedi na DUP, ich účinnosť považujeme za porovnateľnú.** ABRO 200 mg a DUP 300 mg dosiahli v 12. -16. týždni štatisticky významne lepšie výsledky v ukazovateľoch EASI-50, EASI-75 a EASI-90 v porovnaní s BARI 4 mg.
- **ABRO nepreukázal klinický prínos v porovnaní s CYSA. MAIC predložený DR sme z dôvodu nízkej externej validity neakceptovali.** Z tohto dôvodu sme navrhli úpravu indikačného obmedzenia.
- Z pohľadu bezpečnosti je terapia ABRO dobre zvládnuteľná, výskyt závažných nežiaducich udalostí je nízky a celkovo prevažujú nežiadúce udalosti mierneho stupňa.

- Cibinqo pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 Držiteľ registrácie predložil po Výzve č.1 upravený ekonomický model zahŕňajúci populáciu pacientov s ťažkou AD po systémovej liečbe. Nákladovú efektívnosť sme hodnotili pre celú populáciu stredne ťažkej a ťažkej AD bez podmienky predchádzajúcej systémovej liečby. V takomto nastavení dosiahol ABRO voči DUP ICUR na úrovni ■-tisíc eur/QALY, voči BARI ICUR na úrovni ■-tisíc eur/QALY a voči SOC ICUR na úrovni ■-tisíc eur/QALY. V predloženom modeli ale NIHO identifikovalo viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ABRO voči komparátorom. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
 Na základe NIHO hodnotenia ICUR ABRO voči SOC predstavuje **208,2-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je ■-tisíc QALY. ICUR ABRO voči DUP je **481,1-tisíc €/QALY** s prahovou hodnotou ■-tisíc €/QALY a ICUR ABRO voči BARI je **302,6-tisíc €/QALY** s prahovou hodnotou ■-tisíc €/QALY.

 Aby bol liek Cibinqo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie. To predstavuje zľavu ■ % pre Cibinqo 28 x 100 mg a zľavu ■ % pre Cibinqo 28 x 200 mg oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 204,52 eur za Cibinqo 28 x 100 mg a 1342,59 eur za Cibinqo 28 x 200 mg.
- Za podmienok nákladovo efektívnej úhrady (■ eur za balenie) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cibinqo v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad pri zohľadnení nákladov na nahrádzanú liečbu vo výške ■ mil. eur.

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	31.5.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	7.6.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Zverejnenie projektového protokolu	28.7.2022
Prerušenie konania	22.8.2022 – 19.9.2022 a 3.11.2022 – 14.11.2022
Vydanie odporúčania	22.11.2022
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	129 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Dospelí pacienti s atopickou dermatitídou • MKCH-10^A: L20. • MeSH^B: Dermatitis, Atopic Populácia podľa EMA: • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. • Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov. Ďalšia liečba nie je hrazenou liečbou v týchto prípadoch: • nedosiahnutie najmenej EASI^C-50 v týždni 16, • nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24, • v prípade výskytu nevládnuteľných nežiaducich účinkov, • pri nedostatočnej adherencii na terapiu, • pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách. • Preskripčné obmedzenie: dermatovenerológ, alergológ Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (z angl. Intervention)	• Abrocitinib je inhibítorom JAK1^D. JAK fosforylujú a aktivujú STAT^E. JAK-STAT signálna dráha je hlavná transdukčná dráha pre viacero cytokínov zapojených v patogenéze AD. Prerušenie týchto dráh má mať terapeutický efekt na znaky a symptómy AD.

^A Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby kože a podkožného tkaniva \(L00-L99\)](#).

^B [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

^C EASI z angl. Eczema Area and Severity Index

^D JAK1 Janusova kináza 1

^E STAT signálne transduktory a aktivátory transkripcie

	- Abrocitinib sa užíva perorálne vo forme filmom obalených tabliet. Odporúčaná začiatková dávka je 200 mg jedenkrát denne a 100 mg jedenkrát denne pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Na udržiavaciu liečbu sa má zvážiť najnižšia účinná dávka. Maximálna denná dávka je 200 mg. - MeSH : abrocitinib
Komparátor (z angl. Control)	Pre stredne ťažkú atopickú dermatitídu: - Štandardná terapia: emolienciá, inhibítory kalcineurínu, lokálne kortikosteroidy, inhibítory fosfodiesterázy 4 Pre ťažkú atopickú dermatitídu: Cyklosporín A hradený v 1. línii pre ťažkú atopickú dermatitídu Dupilumab hradený v 2. línii pre ťažkú atopickú dermatitídu pri intolerancii, neúčinnosti a nevhodnosti cyklosporínu A Baricitinib hradený v 2. línii pre ťažkú atopickú dermatitídu pri intolerancii, neúčinnosti a nevhodnosti cyklosporínu A - Štandardná terapia: emolienciá, inhibítory kalcineurínu, lokálne kortikosteroidy, inhibítory fosfodiesterázy 4 - MeSH: cyclosporine, dupilumab, baricitinib
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita Morbidity - Zlepšenie v skóre EASI (škála v rozsahu 0-72 bodov; určuje závažnosť postihnutia AD; čím vyššie skóre, tým závažnejšie ochorenie). - PP-NRS^F (škála v rozsahu 0-10; subjektívne hodnotenie svrbenia pacientom, 0-žiadne, 10-najhoršie) - IGA^G (škála v rozsahu 0-4; určuje závažnosť postihnutia AD; 0-žiadne, 4-závažné) Kvalita života - DLQI^H (index kvality života v rozsahu 0-30 bodov; čím vyššie skóre, tým väčší dopad na kvalitu života)
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: - Závažné nežiadúce udalosti (z angl. serious adverse events), - nežiadúce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: - nežiadúce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, Sociálne-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

^F PP-NRS z angl. Peak Pruritus Numerical Rating Scale

^G IGA z angl. Investigator's Global Assessment

^H DLQI z angl. Dermatology Life Quality Index

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ETFAD¹ a EADV² a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC z angl. Summary of Product Characteristics).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE³).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, Sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych 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.

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).

¹ ETFAD z angl. European Task Force on Atopic Dermatitis

² EADV z angl. European Academy of Dermatology and Venereology

³ National Institute for Health and Care Excellence

- 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

Dňa 28.7.2022 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 28.7.-29.7.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Neboli nájdené relevantné klinické štúdie, ktoré by DR nezahrnul do rozboru.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (NK) a kontrolované druhým (MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinických štúdií bolo prebrané z hodnotenia NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe www.niho.sk dňa 28.7.2022.

Hlavný odborník pre dermatovenerológiu a krajskí odborníci boli oslovení dňa 28.7.2022. Obdržali sme odpovede od troch odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a oslovené dňa 19.7.2022 a následne znova 28.7.2022 z dôvodu doposlania projektového protokolu. Oslovili sme 3 organizácie: Bodkáčik, Spoločnosť psoriatickov a atopikov SR a Asociáciu na ochranu práv pacientov SR. Neobdržali sme odpoveď od žiadneho zapojeného subjektu. Do časti 7. boli zapracované odpovede od patientskej organizácie Eczema Outreach Support z hodnotenia NICE.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zjavné, 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 vyčiernením 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) [1, 2, 3]

Atopická dermatitída (AD), tiež známa ako atopický ekzém alebo neurodermitída, je chronické zápalové kožné ochorenie sprevádzané najčastejšie začervenaním, suchosťou pokožky a svrbením. AD je epizodické ochorenie s obdobiami vzplanutia a remisie. Zvyčajne nastupuje v detskom veku, u približne polovice pacientov pretrváva do dospelosti, ale môže sa počas nej aj prvýkrát objaviť, tzv. adult onset. Vznik ochorenia a jeho závažnosť sú dané interakciou medzi faktormi genetickými, environmentálnymi, imunologickými, farmakologickými, psychologickými a fyziologickými (bariéra kože).

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

Cieľovou populáciou v tomto hodnotení sú dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou formou AD. Prevalencia ochorenia v Európe a USA je približne 20% u detí a 7 – 14 % u dospelých [6].

Podľa dát NCZI^L bolo za rok 2020 v ambulanciách dermatovenerológov vyšetrených 38 931 dospelých osôb s AD, z toho takmer dvojnásobne prevažovali ženy (25 499) nad mužmi (13 482). Prevalencia ochorenia za rok 2020 je teda 713/100 000 obyvateľov (pri počte 5 459 781 obyvateľov za k 31. decembru 2020 na základe dát Štatistického úradu SR).

Tabuľka 2: Počet vyšetrených osôb s AD v dermatovenerologických ambulanciách v rokoch 2013-2020

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Počet vyšetrených dospelých celkovo	42 740	43 149	43 481	44 688	41 986	42 482	41 644	38 931
Počet a zastúpenie žien	28 080	28 399	28 882	29 876	27 735	28 137	27 450	25 449
	66 %	66 %	66 %	67 %	66 %	66 %	66 %	65 %
Počet a zastúpenie mužov	14 660	14 750	14 599	14 812	14 251	14 345	14 194	13 482
	34 %	34 %	34 %	33 %	34 %	34 %	34 %	35 %

Zdroj: [5]

^L NCZI Národné centrum zdravotníckych informácií

Počty vyšetrených dospelých v dermatovenerologických ambulanciách v rokoch 2013-2020 s percentuálnym zastúpením pohlaví sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 2). V roku 2020 v SR vykázalo činnosť 345 ambulancií, v ktorých bolo evidovaných 1 410 593 návštev dospelých pacientov (nad 19 rokov), z toho 38 931 dospelých osôb navštívilo ambulancie v dôsledku atopickej dermatitídy (diagnóza L20.0 – L20.9). Počet vyšetrených dospelých osôb s diagnózou AD bol v roku 2020 7,1 na 1000 obyvateľov. Dáta pre incidenciu – nové prípady AD v danom roku a závažnosť ochorenia nie sú dostupné.

DR prostredníctvom neverejnej zóny priložil analýzu veľkosti cieľovej populácie AD z vybraných pracovísk k aprílu 2022. Na daných pracoviskách má 16,3 % dispenzarizovaných pacientov stredne ťažkú formu AD a 7 % ťažkú formu AD, spolu 23,3 % pacientov s AD. Podľa odhadu odborníkov majú byť vhodní na systémovú liečbu všetci pacienti s ťažkou AD a približne 55 % pacientov so stredne ťažkou AD. Odhad počtu pacientov vhodných na systémovú liečbu je podľa DR na úrovni ~ 6222 pacientov, vychádzajúc z analýzy a počtov vyšetrených pacientov v roku 2020. V odpovedi na Výzvu č.1 (časť 9.4.) DR uviedol, že v predloženej analýze boli lekári dopytovaní na percentuálne zastúpenie pacientov a nie na absolútne počty. Konštatujeme, že dáta boli zbierané z troch dermatovenerologických pracovísk a nie je jasné, o akú veľkú vzorku pacientov išlo. V hierarchii dôkazov podľa princípov medicíny založenej na dôkazoch je analýza tohto typu (názor odborníkov) považovaná za dôkaz nízkej kvality. Podľa štúdie [7], na ktorú odkazuje v hodnotiacej správe lieku Cibinqo aj český SÚKL^M, je v európskej populácii prevalencia AD v závislosti od použitej škály 3 – 13 % pre ťažkú formu a 43 – 53 % pre stredne ťažkú formu. Prevalencia ťažkej a stredne ťažkej formy u dospelých v Spojených štátoch predstavuje spolu okolo 40 % [8]. Napriek neistote odhad DR o počte a zastúpení pacientov s AD akceptujeme.

V odpovedi na Výzvu č. 1 DR bližšie špecifikoval podskupinu pacientov so stredne ťažkou AD vhodných na systémovú liečbu. Sú to pacienti, ktorí nedostatočne odpovedajú na účinnú topickú liečbu s adekvátnym trvaním alebo ju netolerujú a ktorých skóre EASI je 16 - 21, IGA skóre 3, Pruritus NRS 4 - 6 a majú postihnutých > 10% BSA.

Odborník B aj C sa zhodli, že na liečbu budú vhodní takmer všetci pacienti s ťažkou AD a časť pacientov so stredne ťažkou AD. Odborník B odhadol počet vhodných pacientov na približne 7000, Odborník C by mal vo svojej ambulancii 3 pacientov. Odborník A predpokladá, že liečivo by mohlo byť viac vhodné pre pacientov s výrazným svrbením, rozsiahlym kožným nálezom a pacientov, ktorí majú súčasne aj alopeciu. Odborníci B a C nepredpokladajú špecifické podskupiny pacientov.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 9, 10]

Medzi rizikové faktory vzniku AD patria genetické, imunologické aj environmentálne faktory. Rodinná anamnéza: história atopie (ekzém, astma, alergická rinitída) v rodine a u pacienta. Približne 70 % chorých má pozitívnu rodinnú anamnézu atopie. Deti rodičov s históriou AD majú niekoľkonásobne zvýšené riziko rozvoja AD. Medzi rizikové environmentálne faktory spúšťajúce alebo zhoršujúce priebeh AD možno zaradiť mestské prostredie, znečistenie ovzdušia, pasívne aj aktívne fajčenie, vyššiu tvrdosť vody.

Asi 50 % pacientov je nositeľmi mutácie génu kódujúceho filagrín [11], štrukturálny proteín epidermy: u nositeľov mutácie je vyššia šanca ochorenia AD a zároveň závažnejší priebeh ochorenia. Deficit filagrínu vedie k poruchám kožnej bariéry, čím dochádza k transepidermálnej strate vody. To vysvetľuje prítomnú suchosť pokožky u pacientov s AD, poškodená bariéra zároveň dovoľuje vniknutie alergénov, iritantov a kolonizáciu patologickými mikroorganizmami, čo vedie k infekcii. Zápalová odpoveď organizmu vedie k zvýšenej produkcii prozápalových cytokínov ako IL-4 a IL-13, pretrvávajúci zápalový cyklus typický pre AD.

Narušená bariéra kože, mikrobiologická nerovnováha a defektná imunitná odpoveď môžu viesť k premnoženiu mikroorganizmov ako *Staphylococcus aureus*, ktorý je často izolovaný z kože pri vzplanutiach AD. *S. aureus* produkuje látky (α -toxín, δ -toxín, proteín A, modulíny) spúšťajúce ďalšiu zápalovú a kožnú bariéru poškodzujúcu kaskádu [12].

Okolo 10 % dospelých s potravinou alergiou trpí aj AD. Riziko rozvoja AD na podklade potravinovej senzibilizácie nie je úplne objasnené, pri prebiehajúcom ochorení môžu alergény vráťane potravinových zhoršiť jej priebeh, čo

^M SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv

sa deje najmä u detí s ťažkým priebehom AD. Vylúčenie rizikových potravín môže viesť k zlepšeniu priebehu AD, zároveň je nutné pamätať na riziko vzniku IgE-sprostredkovanej alergickej reakcie po ich opätovnom zaradení [13].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [3]

AD je chronické relabujúce ochorenie, je jedným z najbežnejších kožných ochorení v detstve, zvyčajne nastupujúcim do 2 rokov života a u väčšiny detí remitujúcim v predškolskom veku. U detí diagnostikovaných v školskom veku je riziko pretrvania ochorenia do dospelosti 50 %, u štvrtiny zo všetkých dospelých pacientov sa ochorenie objaví až v dospelosti. AD je charakterizované akútnymi fázami relapsu, pri ktorých dochádza k zhoršeniu ochorenia a k potrebe intenzívnejšej liečby. Frekvencia výskytu vzplanutí je individuálna, pacienti so závažnou formou majú viac a dlhšie trvajúce obdobia relapsu. V remisii je dôležitá starostlivosť o pokožku a liečba zameriavajúca sa na prevenciu, zníženie frekvencie a závažnosti vzplanutí ochorenia. Iba 24 % pacientov a ich ošetrovateľov uvádza, že dokážu dobre zvládnuť vzplanutia AD [14].

AD je chronické ochorenie, ktoré môže pretrvávajúť celý život. Najmä u pacientov so závažnou formou AD sa zistilo vyššie riziko úmrtia oproti bežnej populácii, čo bolo spojené s rizikom úmrtia v dôsledku infekcie, respiračných a genitourinálnych komplikácií [15].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 16]

Klinické prejavy AD zahŕňajú kožné prejavy ako suchosť, erytém, edém, lichenifikáciu, exkoriáciu, lúpanie, praskanie pokožky, mokvanie, krvácanie. Charakteristickým znakom uvádzaným pacientmi je svrbenie, často zhoršené v noci, ktoré vedie k nespavosti, zníženej kvalite života a predstavuje záťaž pre pacienta aj jeho blízkych. Pacientov zťažujú aj procedúry starostlivosti o kožu, ktoré vyžadujú pravidelnosť a môžu byť finančne a časovo náročné.

Nespavosť v dôsledku AD je prítomná u 47 – 80 % detí a 33 – 90 % dospelých [17]. Vyššia závažnosť ochorenia vedie vo zvýšenej miere k neschopnosti zaspáť, nočnému zobúdzaniu sa a ospalosti počas dňa. Poruchy spánku negatívne vplyvajú na kvalitu života pacientov a blízkych a znižujú pracovnú schopnosť. AD je spojená s vyššou mierou depresívnych príhod pacientov, úzkosti, rodičovskej depresie, užívania antidepresív a rizika samovrážd [18]. U pacientov sa objavujú sa aj sociálne prekážky a stigma v súvislosti s kožnými prejavmi ochorenia [19].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [16, 20, 21, 22]

Diagnostika AD vychádza z objektívnych klinických príznakov prítomnosti atopie na koži. Diagnostické kritéria podľa Hanifina a Rajku z roku 1980 vyžadujú prítomnosť aspoň troch hlavných a troch vedľajších znakov. Medzi hlavné znaky patrí svrbenie, typická morfológia a distribúcia, chronický alebo chronicky-relabujúci priebeh a história prítomnosti atopie v rodine. Laboratórne možno u 80 % pacientov s AD zistiť zvýšenú hladinu IgE v sére, títo pacienti patria do tzv. extrinsic fenotypu, ktorý je charakteristický aj eozinofiliou, rodinnou históriou atopie a väčším výskytom genetickej mutácie pre filagrín. Pacienti intrinsic fenotypu majú normálne hladiny IgE, nemajú históriu atopie, nástup ochorenia je u nich oneskorený a kožná bariéra zachovaná, klinický obraz ochorenia je ale podobný.

Závažnosť ochorenia možno posudzovať na základe objektívnych symptómov aj subjektívneho hodnotenia pacienta. Európske odporúčanie ETFAD^N/EADV^O zahŕňa použitie kompozitnej stupnice SCORAD^P (Tabuľka 3). Skóre sa vypočíta na základe rozsahu (A) – bodovanie podľa oblasti výskytu na tele; intenzity (B) – erytému, edému, mokvania, chrást, exkoriácie, lichenifikácie a suchosti, na stupnici 0 až 3 (0 pre neprítomnosť a 3 pre závažnú intenzitu príznaku); a subjektívneho pociťovaného svrbenia a nespavosti pacienta (C). Maximálne dosiahnuteľné skóre podľa vzorca $A/5 + 7B/2 + C$ je 103. V klinických štúdiách sa vyskytuje aj hodnotenie symptómov na stupnici „Objective SCORAD“, ktorá pozostáva iba z častí A a B.

^N ETFAD z angl. European Task Force on Atopic Dermatitis

^O EADV z angl. European Academy of Dermatology and Venereology

^P SCORAD z angl. Scoring Atopic Dermatitis

Tabuľka 3: Hodnotenie závažnosti atopickej dermatitídy podľa ETFAD/EADV 2020

Závažnosť AD	Definícia
Mierna forma	SCORAD < 25 alebo prechodný ekzém
Stredne ťažká forma	SCORAD 25 – 50 alebo opakujúci sa ekzém
Ťažká forma	SCORAD > 50 alebo pretrvávajúci ekzém

Zdroj: [16]

Iniciatíva HOME^Q odporúča v klinických štúdiách zosúladiť výstupy závažnosti ochorenia a používať stupnicu EASI^R a POEM^S [23].

Objektívne skóre EASI v sebe zahŕňa taktiež rozsah (A) – časti na tele rozdelené na: hlava a krk, trup vrátane genitálu, horné končatiny, dolné končatiny vrátane zadku, so stupnicou podľa zasiahnutej plochy 0 až 6 (0 pre neprítomnosť a 6 pre zasiahnutú oblasť 90-100% plochy); a intenzitu (B) – erytém, edém/papulácia, exkoriácia, lichenifikácia, na stupnici 0 až 3, pričom sa používajú aj polovičné body. EASI skóre sa pre jednu časť tela vypočíta ako A x B x násobiteľ (hodnota určená na základe plochy danej časti vo vzťahu k celkovej ploche tela) a následne sa hodnoty spočítajú. Celkové EASI skóre sa počíta nasledovne:

$$EASI \text{ skóre} = 0,1 * A_h * (E_h + P_h + K_h + L_h) + 0,2 * A_u * (E_u + P_u + K_u + L_u) + 0,3 * A_t * (E_t + P_t + K_t + L_t) + 0,4 * A_d * (E_d + P_d + K_d + L_d)$$

Kde A = skóre pre plochu; E = erytém; P = edém/papulácia; K = exkoriácia; L = lichenifikácia; h = hlava a krk; u = horné končatiny; t = trup; d = dolné končatiny. Maximálne dosiahnuteľné skóre je 72. Navrhovaná závažnosť AD podľa EASI stupnice je uvedená v tabuľke (Tabuľka 4). Ako klinický ukazovateľ sa používa zlepšenie skóre oproti základnému stavu, EASI-75 znamená zlepšenie o 75%.

POEM hodnota je určená na základe subjektívneho hodnotenia pacienta. Príznaky (suchosť, svrbenie, krvácanie, lúpanie a praskanie pokožky, nespavosť, podráždenosť) nadobúdajú hodnotu podľa frekvencie výskytu za daný týždeň (0 až 4, pričom 4 znamená výskyt každý deň) s maximálnou hodnotou 28.

Tabuľka 4: Hodnotenie závažnosti atopickej dermatitídy na základe EASI skóre a POEM skóre

Závažnosť AD	EASI skóre	POEM skóre
Mierna forma	1,1 – 7,0	3 – 7
Stredne ťažká forma	7,1 – 21,0	8 – 16
Ťažká forma	21,1 – 50,0	17 – 24
Veľmi ťažká forma	50,1 – 72,0	25 – 28

Zdroj: [24, 25]

Klinická prax na Slovensku

Odborníci sa zhodli, že ochorenie je v súčasnosti na Slovensku diagnostikované na základe klinického obrazu (kritériá Hanifina a Rajku), v prípade potreby sa dopĺňajú laboratórne vyšetrenia ako celkové IgE, atopický blok, ECP^T.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [16, 26, 27]

Cieľom liečby AD je zmierniť kožné príznaky a svrbenie a predchádzať vzplanutiam. Nemenej dôležitá je edukácia pacienta v starostlivosti o pokožku a vyhýbaní sa spúšťačom ochorenia. Terapeutické prístupy k AD sa zvyknú v praxi kombinovať. Odporúčanie ETFAD/EADV pre liečbu AD podľa stupňa závažnosti je uvedené v tabuľke (Tabuľka 5). Toto odporúčanie je z roku 2020 a nezahŕňa najnovšie prípravky schválené v posledných dvoch rokoch pre liečbu stredne ťažkej a ťažkej AD. Pre každý stupeň závažnosti sa má zvážiť prídavná terapia; v prípade superinfekcií podávať antiseptiká/antibiotiká; zvážiť dodržiavanie liečby pacientom a diagnózu, ak ochorenie neodpovedá na liečbu; pamätať na špecifické obmedzenia pri jednotlivých terapiách. Keďže závažnosť ochorenia často koreluje so

^Q HOME z angl. Harmonising Outcome Measures for Eczema

^R EASI z angl. Eczema Area and Severity Index

^S POEM z angl. Patient-Oriented Eczema Measure

^T ECP = eozinofilný kationický proteín

zníženou kvalitou života, pre pacientov je odporúčaná aj poradenstvo, psychoterapia a behaviorálna terapia pre manažment stresu a vyrovnanie sa s daným ochorením.

Novšie odporúčania z roku 2022 od EuroGuiDerm^U sa venujú aj novej liečbe pomocou JAK inhibítorov a biologík.

Tabuľka 5: ETFAD/EADV odporúčanie z roku 2020 pre liečbu dospelých pacientov s AD

Závažná forma: SCORAD > 50 alebo pretrvávajúci ekzém	Hospitalizácia; krátke podávanie cyklosporínu A, dupilumab, krátke podávanie orálnych glukokortikoidov; dlhšie podávanie systémovej imunosupresívnej liečby: metotrexát*, azatioprin*, mycofenolát mofetil*; PUVA; alitretinoín*
Stredne závažná forma: SCORAD 25 – 50 alebo opakujúci sa ekzém	Proaktívna terapia: takrolimus alebo topické glukokortikoidy triedy II a III, vlhké zábaly, UV terapia (UVB 311 nm, stredná dávka UVA1), psychologické poradenstvo, klimatická liečba
Mierna forma: SCORAD < 25 alebo prechodný ekzém	Reaktívna terapia s topickými glukokortikoidmi triedy II alebo v závislosti od miestnych kofaktorov: topické inhibítory kalcineurínu, antiseptiká s obsahom striebra, textílie s obsahom striebra, topicky krisaborol*
Základná terapia	Edukačné programy, emolenciá, oleje do kúpeľa, vyhýbanie sa klinicky relevantným alergénom

*off-label použitie

Zdroj: [16]

Starostlivosť o pokožku

Pri čistení pokožky sa odporúča jemne odstrániť prebytočnú kožu a tak mechanicky zabrániť bakteriálnej infekcii. Vhodné sú neдрáždivé a nealergizujúce prípravky s pH fyziologickým k pokožke (pH 5 – 6). Frekvencia kúpeľov nemá zásadný vplyv na AD, odporúča sa vyhýbať sa dlhotrvajúcemu kúpeľu, ktorý môže zhoršiť závažnosť ochorenia. Viaceré aditíva do kúpeľa preukázali v štúdiách slubný efekt v spojitosti s AD, medzi nimi voda z Mŕtveho mora, minerálne oleje, lanolín, detské čistiace prípravky, ovsené vločky, ryža. ETFAD odporúča pravidelné sprchovanie alebo kúpanie 2 – 7 krát do týždňa v teplej, nie horúcej vode s použitím neдрáždivých prípravkov a emolencií metódou „Soak and Seal“. National Eczema Association popisuje metódu Soak and Seal nasledovane: Namočenie v teplej vode na 5-10 minút. Po kúpeli jemné osušenie pokožky uterákom, ponechať pokožku mierne vlhkú. Nanesenie topických prípravkov na zasiahnuté oblasti podľa odporúčania lekára. Do troch minút nanesenie hydratačného prípravku na celé telo. Počkať pár minút na absorpciu hydratačného prípravku do kože pred oblečením sa alebo aplikovaním mokrých zábalov [28, 29, 30].

Lokálna terapia AD

Emolenciá, okluzíva a humektanty sú dôležitou súčasťou starostlivosti o pokožku pri AD, ide o prípravky, ktoré zmäkčujú, hydratujú, zvláčňujú kožu a prispievajú k obnove kožnej bariéry. Použitie emolencií predchádza vzplanutiam AD a predlžuje čas bez príznakov ochorenia. Obsahujú zložky ako tuky, oleje, mastné kyseliny, močovinu, glycerol, kyselinu mliečnu. ETFAD odporúča aplikovať aspoň 30 g emolencií denne počas Soak and Seal metódy.

Terapia lokálne aplikovanými kortikosteroidmi (TCS^V) je prvou líniou liečby pri akútnom relapse AD. TCS pôsobia protizápalovo, rôzne sily a liekové formy umožňujú vybrať prípravok vhodný pre daného pacienta na základe veku, závažnosti a postihnutej oblasti. Riziko systémových nežiadúcich účinkov je pri topických formách ako flutikazón a mometazón malé. TCS sa vzhľadom na možné nežiaduce účinky pri dlhodobej terapii (purpura, rosecea, teleangiektázia, kožná atrofia, fokálna hypertrichóza) nehodia na udržiavajúcu liečbu AD. Pri správnom použití trvajúcom len nevyhnutný čas je terapia bezpečnejšia. Dôležité je poučenie pacienta a vysvetlenie následkov nedostatočnej liečby z dôvodu strachu z použitia TCS. EDFAD navrhuje použitie TCS podľa platných odporúčaní v kombinácii s ostatnými prístupmi a edukáciou pacienta. Počas akútnej fázy AD s mokvajúcimi a erozívnymi léziami sú pre pacientov, ktorí zle tolerujú štandardnú aplikáciu odporúčané vlhké zábaly s nanesením TCS.

^U EuroGuiDerm = Európske odporúčanie pre dermatológiu vypracované v spolupráci s EDF (Európske dermatologické fórum) za účasti klinických odborníkov aj zástupcov pacientov

^V TCS z angl. Topical corticosteroids

Topická terapia inhibítormi kalcineurínu (TCI; pimekrolimus, takrolimus) pôsobí protizápalovo, pomáha zmierniť svrbenie [31] a keďže pri nej nedochádza na rozdiel od topických kortikosteroidov ku kožnej atrofii, je vhodná aj na dlhodobú terapiu a použitie na citlivých miestach na pokožke ako očné viečka, okolie úst, podpazušie, oblasť slabín a genitálu. ETFAD odporúča použitie pimekrolimu pri miernej forme AD a takrolimu pri stredne ťažkej a ťažkej forme.

Fototerapia využívajúca rôzne vlnové dĺžky UVA a UVB svetla je vhodná predovšetkým na liečbu chronickej fázy ochorenia dospelých pacientov. Počas akútnej fázy s prítomnosťou mokvajúcich lézií sa fototerapia neodporúča. Pri fotochemoterapii (PUVA) je UV svetlo kombinované s fotosenzibilizujúcimi látkami. ETFAD odporúča použitie úzkopásmového UVB alebo strednej dávky (50 J/cm²) UVA žiarenia.

V prípade kolonizácie alebo bakteriálnej superinfekcie sa odporúča použitie lokálnej antibakteriálnej terapie. Dlhotrvajúca aplikácia nie je odporúčaná kvôli vzniku bakteriálnej rezistencie. Pri rozšírenej a závažnej infekcii *S. aureus* je na mieste použitie systémových antibiotík. Pacienti môžu tiež pocítiť úľavu v oblečení vyrobenom z textílií s obsahom striebra pre jeho lokálne antiseptické účinky. Pri herpetickom ekzéme, čo je závažná, potenciálne smrteľná herpetická infekcia spôsobená vírusom *Herpes simplex* na miestach s poškodenou kožou (napríklad aj v dôsledku AD) je odporúčané okamžité začatie liečby systémovými antivirotikami.

Systémová terapia AD

Systémová liečba je nevyhnutná, ak nemôže byť AD dostatočne kontrolovaná topickou terapiou a fototerapiou. Od posledného odporúčania EDFAD z roku 2020 sa možnosti systémovej terapie AD rozšírili o nové liečivá z radu monoklonálnych protilátok a inhibítorov Janusovej kinázy, indikované pri stredne závažnej a závažnej AD.

Systémové kortikosteroidy majú byť kvôli mnohým nežiadúcim účinkom použité len na krátkodobú terapiu závažnej akútnej AD. Na zabránenie rebound fenoménu (zhoršenie príznakov následkom prerušenia liečby) sa odporúča postupné znižovanie dávky až po ukončení terapie. Počas tohto obdobia sa zároveň môže zaviesť iná imunosupresívna terapia.

Zo systémových imunosupresívnych liečiv sa v terapii AD používa cyklosporín A (CYSA), metotrexát (MTX), azatioprin, mykofenolát moxetil. CYSA je považovaný za možnosť terapie ťažkej AD v prvej línii, je používaný na liečbu dospelých vo väčšine európskych krajín, liečba trvá zvyčajne 3 mesiace až 1 rok. Ostatné spomenuté imunosupresívne liečivá sa používajú „off label“. EuroGuiDerm odporúča CYSA pre pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Odporúča začať vyššou dávkou, aby sa dosiahla rýchla kontrola ochorenia a zmiernenie príznakov.

Monoklonálna protilátka dupilumab (DUP), inhibítor IL-4 a IL13, je podľa ETFAD odporúčaná pre pacientov nad 12 rokov so stredne závažnou a závažnou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. EMA v roku 2021 schválila ďalšiu monoklonálnu protilátku tralokinumab (inhibítor IL-13). Podľa EuroGuiDerm je DUP aj tralokinumab vysoko odporúčaný pre dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu.

Hoci sú orálne H1-antihistaminiká často používané na zmiernenie svrbenia, ich efekt v porovnaní s placebom pre pacientov s AD je otázný [32]. Podľa odporúčaní EDFAD môžu byť H1-antihistaminiká použité pri terapii AD na zmiernenie svrbenia u pacientov, pre ktorých nie je štandardná terapia (topické inhibítory kalcineurínu, TCS, emolienčiá) dostatočná. EuroGuiDerm použitie H1-antihistaminík či už topicky alebo systémovo v terapii AD neodporúča.

Inhibítory JAK

Liečivo abrocitinib v lieku Cibinqo, pre ktorý DR podáva žiadosť, patrí medzi inhibítory Janusovej kinázy (JAK). Ďalšie inhibítory JAK schválené EMA na použitie pri stredne závažnej a závažnej AD sú baricitinib a upadacitinib. Podľa EuroGuiDerm sú upadacitinib a baricitinib v terapii AD u pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu, vysoko odporúčané. Abrocitinib nebol v tomto odporúčaní posudzovaný, nakoľko sa odporúčanie pripravovalo skôr, ako bol registrovaný v EMA (9/2021).

Klinická prax na Slovensku

Odborníci potvrdili, že národné ŠDTP^w pre AD neexistujú, ale pripravujú sa. Aktuálne sa postupuje podľa európskych odporúčaní. Odborníci sa zhodli v používaných komparátoroch CYSA, DUP. Odborník B uviedol, že na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorým nestačí lokálna terapia a potrebujú na dosiahnutie kontroly ochorenia systémovú liečbu, sú v súčasnosti dostupné 3 lieky: CYSA v prvej línii a pri nevhodnosti/neúčinnosti CYSA z nových terapií DUP a BARI. Liečba CYSA je limitovaná. Časť pacientov na uvedené terapie neodpovedá dostatočne a časť pacientov, ktorí najskôr dosiahnu odpoveď, ju po čase stratí. Zaužívanou následnou liečbou pri zlyhaní terapie sú podľa odborníka A v úvode asi celkové kortikosteroidy, následne podľa toho, čo v minulosti zlyhalo a prečo. Podľa odborníka B je to iná systémová liečba a podľa odborníka C lokálna liečba, pri neúspechu systémovej liečby je možnosť liečiť DUP alebo BARI.

^w ŠDTP = štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy

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)

Abrocitinib

Liečivo abrocitinib (ABRO) v lieku Cibinqo je inhibítorom JAK1. JAK sú intracelulárne enzýmy, ktoré prenášajú signály na bunkovej membráne, aby ovplyvnili procesy ako hematopoéza alebo funkcia imunitných buniek. JAK fosforylujú a aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (STAT). JAK-STAT signálna dráha je hlavná transdukčná dráha pre viacero cytokínov zapojených v patogenéze AD. Prerušenie týchto dráh môže mať terapeutický efekt na znaky a symptómy tohto stavu. ABRO má reverzibilne a selektívne inhibovať JAK blokovaním väzobného miesta pre ATP. Podľa in vitro testov má ABRO biochemickú selektivitu pre JAK1 oproti trom ostatným JAK izoformám JAK2, JAK3 a tyrozín kináza 2 (TYK2). Relevancia selektívnej enzymatickej inhibície špecifických enzýmov JAK pre klinický účinok nie je aktuálne známa [33].

DR žiada registrovať dve sily lieku, Cibinqo 100 mg filmom obalené tablety na perorálne použitie (28 x 100 mg) pod ŠÚKL kódom 9341D a Cibinqo 200 mg filmom obalené tablety na perorálne použitie (28 x 200 mg) pod ŠÚKL kódom 9346D. Cibinqo sa podáva perorálne vo forme tabliet v začiatkovej dávke 200 mg jedenkrát denne. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov majú odporúčanú začiatkovú dávku 100 mg jedenkrát denne. Počas liečby sa má dávka znížiť alebo zvýšiť na základe znášanlivosti a účinnosti. Na udržiavaciu liečbu sa má zvážiť najnižšia účinná dávka, maximálna denná dávka je 200 mg. DR navrhuje hradenú liečbu indikovať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [4, 33].

Komparátory (B0001)

Cyklosporín A

Komparátorom v prvej línii liečby je cyklosporín A (CYSA). CYSA cez inhibíciu aktivity kalcineurínu blokuje transkripciu cytokínových génov, čím sa znižuje aj tvorba IL-2 a potláča odpoveď imunitného systému. Hradená liečba sa môže indikovať pri ťažkých autoimunitných chorobách. Kategorizované lieky s obsahom CYSA užívaného p.o. sa podľa SPC^x indikujú pacientom s ťažkou AD/pri ťažkých prípadoch AD, zvyčajne postačuje liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov, ale preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržia postupy monitorovania. CYSA je podávaný perorálne podľa odporúčaní ETFAD zo začiatku v dávke 5

^x SPC z angl. Summary of product characteristics = Súhrn charakteristických vlastností lieku

mg/kg/deň, po 4-6 týždňoch v dávke 2,5 – 3 mg/kg/deň rozdelené na rannú a večernú dávku. DR uvažuje o dĺžke liečby trvajúcej maximálne 8 týždňov [4, 16, 34, 35, 36].

Dupilumab

V druhej línii liečby je v prípade intolerancie, neúčinnosti alebo nevhodnosti terapie CYSA u dospelých pacientov so závažnou AD indikovaný a kategorizovaný dupilumab (liek Dupixent). Dupilumab (DUP) je monoklonálna protilátka, ktorá blokuje receptory pre IL-4 a IL-13, limituje reakciu imunitného systému a znižuje chronickú zápalovú odpoveď. Odporúčaná dávka DUP u dospelých pacientov je úvodná dávka 600 mg (dve 300 mg injekcie), po ktorej nasleduje dávka 300 mg podávaná každý druhý týždeň formou subkutánnej injekcie [37].

JAK inhibítory

Okrem ABRO schválila EMA baricitinib (BARI) v lieku Olumiant a upadacitinib (UPA) v lieku Rinvoq. Na Slovensku sú oba lieky kategorizované v indikácii na reumatoidnú artritídu. Pre Olumiant bolo 15.5.2022 vydané rozhodnutie o zmene indikačného a preskripčného obmedzenia s rozšírením indikácie na pacientov so závažnou AD nevhodných na liečbu CYSA ako v prípade DUP. Liek je kategorizovaný od augusta 2022. BARI sa má podávať perorálne v dávke 4 mg raz denne [38, 39, 40].

DR považuje za komparátory lieku Cibinqo štandardnú liečbu (kombinácia emoliencií, lokálnych imunomodulátorov, lokálnych kortikosteroidov, fototerapie, PUVA, antihistaminík) a liečbu CYSA. V odpovedi na Výzvy DR uviedol, že DUP ani BARI nepovažuje za relevantné komparátory. Vzhľadom na medzinárodné odporúčania a skutočnosť, že DUP aj BARI sú kategorizované a hradené v indikácii AD v druhej línii pri nevhodnosti alebo neúčinnosti CYSA, zaradil NIHO tieto liečivá medzi komparátory.

Za relevantné komparátory pre subpopuláciu pacientov so stredne ťažkou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, považuje NIHO štandardnú terapiu. Pre subpopuláciu pacientov s ťažkou AD v 1. línii považuje NIHO za komparátor CYSA. Pre subpopuláciu pacientov s ťažkou AD v 2. línii po neúčinnosti alebo nevhodnosti CYSA považuje NIHO za relevantné komparátory BARI, DUP a štandardnú liečbu.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **Upadacitinib:** Pre liek Rinvoq podal DR 30.6.2022 Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, v ktorej žiada doplnenie indikačného a preskripčného obmedzenia s rozšírením indikácie na pacientov so závažnou AD nevhodných na liečbu CYSA a pacientov so stredne závažnou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktuálne nie je UPA hradený v indikácii AD, nepovažujeme ho preto za relevantný komparátor. UPA sa má podávať perorálne v dávke 15 mg alebo 30 mg raz denne [41, 42].

Klinická prax na Slovensku

Odborníci potvrdili, že v súčasnej klinickej praxi sa používa CYSA, DUP a od augusta BARI, pri zaužívanej následnej liečbe iná systémová liečba alebo lokálna liečba.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [33]

Dávkovanie technológie a komparátorov je uvedené v časti 3.2.1.

Cibinqo užívajú pacienti vo forme tabliet. Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosť s diagnostikovaním a liečbou AD.

Klinická prax na Slovensku

Odborníci A a B potvrdili, že liek Cibinqo užíva pacient samostatne. Odborníci sa zhodli, že liečbu by mal predpisovať dermatovenerológ. Odborník A sa vyjadril, že diagnostiku pacientov s AD by mali vykonávať dermatovenerológovia, aby nedochádzalo k zámene s inými ochoreniami.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [43]

Liek Cibinqo s liečivom ABRO bol registrovaný v Európskej liekovej agentúre (EMA) pod číslom EMEA/H/C/005452 dňa 9.12.2021. Je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej AD u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. Cibinqo nemá status lieku určeného na zriedkavé ochorenia (orphan designation).

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [4]

Navrhovaná indikácia podľa DR:

V predložennom FER z 7.6.2022 je návrh indikácie nasledovný:

Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ alebo alergológ u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

- nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16,
- nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24,
- v prípade výskytu nevládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

V odpovedi na Výzvu č. 1 dňa 19.9.2022 navrhuje DR alternatívne znenie indikácie, pričom ostatné kritériá ostávajú zachované:

Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ alebo alergológ u pacientov

a) so stredne ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na lokálnu medikamentóznú liečbu majú zdokumentovanú neúčinnosť, intoleranciu alebo je pre nich táto liečba nevhodná a majú EASI skóre 16 - 21, IGA skóre 3, Pruritus NRS skóre 4 - 6 a postihnutých $\geq 10\%$ BSA.

b) s ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku je liek Cibinqo indikovaný u dospelých, DR navrhuje indikáciu bez špecifikácie veku pacientov.

Klinická prax na Slovensku:

Odborník A sa vyjadril, že hodnotené liečivo môže byť použité nad rámec SPC (off-label) pre diagnózu alopecia areata. Odborník A by uprednostnil indikačné obmedzenie zadefinované podľa skóre zo stupnice SCORAD, ktoré by malo viac odrážať závažnosť ochorenia, keďže obsahuje aj subjektívne hodnotenie príznakov pacientov ako svrbenie a nespavosť. V jeho klinickej praxi lieči aj pacientov, ktorí nespĺňajú podmienky zaradenia k ťažkej AD podľa skóre EASI, pretože majú postihnutú len malú plochu vo vzťahu k celej ploche tela, hoc závažne. Aktuálne navrhnuté upresnenie indikačného obmedzenia mu pripadá zbytočne komplikované a časovo náročné na diagnostiku.

Navrhovaná indikácia podľa NIHO:

V prípade pacientov s ťažkou AD neakceptujeme nahradenie CYSA v 1. línii liečby vzhľadom na nepreukázaný klinický prínos. V Anglicku odporučil NICE ABRO s podmienkou predchádzajúcej liečby aspoň jednou imunosupresívnou terapiou [44], v Česku SÚKL podmienil úhradu lieku Cibinqo zlyhaním alebo nedostatočnou účinnosťou aspoň jedného zo spôsobov konvenčnej systémovej imunosupresívnej terapie (s výnimkou kortikosteroidov) [45]. V alternatívnom znení indikácie od DR je upresnené obmedzenie pre pacientov so stredne ťažkou AD. Toto obmedzenie je v daných skóre v súlade s inklúznymi kritériami v štúdiách relevantných pre klinickú účinnosť: BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , pruritus NRS ≥ 4 (časť 3.2.2.), návrh akceptujeme.

Zadefinovanie indikačného obmedzenia podľa stupnice SCORAD by bolo vzhľadom na európske odporúčania žiaduce, ale javí sa ako problematické, keďže klinické štúdie zamerané na účinnosť lieku Cibinqo sledovali zlepšenie najmä v ukazovateľoch EASI, IGA a PP-NRS. Zdôrazňujeme, že navrhnutá kontrola účinnosti terapie v jednotlivých týždňoch nevychádza z dosiahnutých odpovedí v klinických štúdiách pre ABRO, je prevzatá z indikačných obmedzení liekov Dupixent a Olumiant.

NIHO navrhuje upraviť indikáciu nasledovne:

Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ alebo alergológ u dospelých pacientov

- c) so stredne ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na lokálnu medikamentóznú liečbu majú zdokumentovanú neúčinnosť, intoleranciu alebo je pre nich táto liečba nevhodná a majú EASI skóre 16 - 21, IGA skóre 3, Pruritus NRS skóre 4 - 6 a postihnutých $\geq 10\%$ BSA
- d) s ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu a na liečbu cyklosporínom majú zdokumentovanú intoleranciu, neúčinnosť alebo je pre nich táto liečba nevhodná.

Úspešnosť terapie sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

- nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16,
- nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24,
- v prípade výskytu nevládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

V prípade, že by nastala zmena vo vyhodnocovaní úspešnosti terapie liekov Dupixent, Olumiant, Rinvoq, odporúčame na túto zmenu reflektovať a podmienky vyhodnocovania účinnosti terapie pre všetky predmetné lieky v indikácii AD zosúladiť.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [4]

DR navrhuje oficiálnu maximálnu cenu vo verejnej lekární a plnú úhradu na úrovni 1 204,52 eur za balenie Cibinqo 100 mg, tbl flm 28 x 100 mg a 1342,59 eur za balenie Cibinqo 200 mg, tbl flm 28 x 200 mg, vychádzajúc z európskej referenčnej ceny lieku.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne vo výške ■■■ € pre liek Cibinqo 100 mg (ŠÚKL kód 9341D) a ■■■ € pre liek Cibinqo 200 mg (ŠÚKL kód 9346D).

V Anglicku je ABRO odporúčaný ako možnosť liečby dospelých a mladých ľudí nad 12 rokov so stredne závažnou až závažnou AD, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu, iba ak ochorenie neodpovedá na aspoň 1 systémovú imunosupresívnu terapiu alebo takáto terapia nie je vhodná a DR poskytne ABRO podľa obchodnej dohody. Liek je hradený na základe obchodnej dohody, ktorú DR uzatvoril a ktorá definuje dodatočnú neverejnú zľavu [44].

V Česku bolo 29.9.2022 vydané rozhodnutie a pre liek Cibinqo bola určená úhrada zo zdravotného poistenia vo výške 14 600,40 Kč (595,67 €) pre liek Cibinqo 200 mg, tbl flm 28 x 200 a 14 600,40 Kč (595,67 €) pre liek Cibinqo 100 mg, tbl flm 28 x 100.

ABRO má byť v Česku hradený dospelým pacientom s ťažkou formou AD po zlyhaní (nedostatočnej účinnosti) aspoň jedného zo spôsobov konvenčnej systémovej imunosupresívnej terapie (s výnimkou kortikosteroidov) alebo pre pacientov, ktorí systémovou terapiou nemôžu byť liečení z dôvodu intolerance alebo kontraindikácie [45].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [4]

DR na základe predložených klinických štúdií predpokladá prínos lieku Cibinqo v zlepšení kožného postihnutia ekzémom, v zmiernení pruritu, v rýchlom nástupe účinku, v dlhodobom pretrvávaní účinku liečby, vo významnom zlepšení kvality života pacientov. Oproti liečbe DUP predpokladá DR superioritu lieku Cibinqo v zmierňovaní výrazného svrbenia a redukcii závažnosti a plochy postihnutia. Liek Cibinqo je určený na systémovú liečbu už v 1. línii aj u pacientov, ktorí neboli ešte žiadnou systémovou liečbou vrátane CYSA liečení. Liek Cibinqo je určený aj pacientom so stredne ťažkou AD (na rozdiel od CYSA, DUP, BARI).

Odborníci očakávajú významný klinický prínos technológie, podľa Odborníka A najmä v dávke 200 mg/deň. Odborníci B a C očakávajú prínos v porovnaní so štandardom v terapii (cyklosporín), rýchly nástup účinku a dlhodobé pretrvávanie dosiahnutých odpovedí. Prínos vidia aj v možnosti monoterapie, bez potreby ďalšej sprievodnej liečby.

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

Klinický prínos ABRO sme hodnotil pre populáciu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorí v klinických štúdiách predstavovali jednu skupinu. Terapia ABRO v kombinácii s topickou terapiou preukázala štatisticky významné zlepšenie v ukazovateľoch hodnotiacich rozsah a závažnosť ekzému (odpoveď EASI a IGA) a svrbenie oproti samotnej topickej terapii. V dávke ABRO 100 mg dosiahli pacienti v týždni 12 v parametroch IGA 0/1 a EASI-75 porovnateľné výsledky ako pacienti liečení DUP. V dávke ABRO 200 mg dosiahol ukazovateľ väčší podiel pacientov, rozdiel medzi ABRO 100 mg a ABRO 200 mg nebol štatisticky významný.

V 16. týždni sa nezistil v ukazovateli EASI-75 štatisticky významný rozdiel v odpovedi na DUP oproti odpovedi na ABRO, ich účinnosť považujeme za porovnateľnú.

ABRO má v porovnaní s DUP rýchlejší nástup účinku v zmierňovaní svrbenia (odpoveď PP-NRS4), s mediánom času 11 dní oproti 25 dňom. Miera dosiahnutia odpovede a jej udržania sa je pre obe intervencie od 12. týždňa porovnateľná.

V porovnaní NMA vyššia dávka ABRO preukázala voči BARI štatisticky významné zlepšenie v parametroch EASI-50, EASI-75 a EASI-90 v 12. – 16. týždni.

V subpopulácii pacientov s ťažkou AD v prvej línii liečby nepreukázal ABRO klinický prínos voči CYSA. DR predložil MAIC analýzu, ktorú sme z dôvodu nevhodnosti populácie neakceptovali.

Z pohľadu bezpečnosti je liečba ABRO zvládnuteľná s výskytom najmä nežiadúcich udalostí mierneho stupňa. Oproti DUP bol pri liečbe ABRO vyšší výskyt akné, nauzey, infekcie herpes zoster.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ [46]

Morbidita

EASI hodnotí závažnosť AD na základe rozsahu a závažnosť príznakov ekzému na škále 0 – 72 bodov, čím vyššie skóre, tým závažnejšia AD. Podrobnejšie o EASI skóre v kapitole 3.1.3.

EASI-50 je zlepšenie EASI skóre v danom čase o 50% oproti skóre na začiatku.

EASI-75 je zlepšenie EASI skóre v danom čase o 75% oproti skóre na začiatku.

EASI-90 je zlepšenie EASI skóre v danom čase o 90% oproti skóre na začiatku.

IGA je hodnotenie závažnosti AD investigátorom, ktoré posudzuje erytém, stvrdnutie, lichenifikáciu a ďalšie. IGA má päťstupňovú škálu 0-4; kde 0 = čistá koža, 1 = takmer čistá; 2 = mierne, 3 = stredne závažné, 4 = závažné postihnutie AD.

IGA 0/1 znamená dosiahnutie odpovede IGA v rozsahu 0 až 1.

PP-NRS je hodnotenie závažnosti pruritu v dôsledku AD pacientom. Pacient hodnotí svoje najhoršie svrbenie za posledných 24 hodín na škále 0 – 10, kde 0 = žiadne a 10 = najhoršie predstaviteľné.

PP-NRS4 je zmiernenie pruritu o ≤ 4 stupne oproti hodnote na začiatku.

SCORAD hodnotí rozsah a závažnosť AD na základe objektívnych ukazovateľov aj subjektívneho hodnotenia pacienta. Rozsah stupnice je 0 – 103, čím vyššie skóre, tým väčšia závažnosť, pri SCORAD ≥ 50 ide o ťažkú formu AD. Podrobnejšie o SCORAD skóre v kapitole 3.1.3.

Kvalita života

DLQI (dermatologický index kvality života) je validovaný dermatologický dotazník, ktorý vyplní pacient. Pozostáva z 10 otázok týkajúcich sa aktivít, osobných vzťahov, symptómov a pocitov, oddychu, práce a školy, terapie. Rozsah indexu kvality života je 0-30 bodov; čím vyššie skóre, tým väčší dopad na kvalitu života.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Ukončené RCTs relevantné pre klinickú účinnosť ABRO [47, 48, 49]

V súvislosti s ukazovateľmi klinickej účinnosti podľa kritérií definovaných v PICO boli identifikované ukončené RCTs uvedené v tabuľke (Tabuľka 6), ktoré predkladá aj DR.

Tabuľka 6: Prehľad ukončených klinických štúdií relevantných ku klinickej účinnosti podľa kritérií PICO

NCT	Iný názov	Liečebné ramená	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03720470	JADE COMPARE	- ABRO 200 mg - ABRO 100 mg - DUP - PLA	837	3/2020
NCT04345367	JADE DARE	- ABRO 200 mg - DUP	727	7/2021

Zdroj: [50, 51]

Charakteristika štúdií

- JADE COMPARE (NCT03720470) je multicentrická, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:2:1 na ABRO 100 mg p.o. D^y (n = 238), ABRO 200 mg p.o. D (n = 226), DUP 300 mg s.c. Q2W^z (n = 242), placebo (PLA) (n = 131). Pacienti používali emolenciá dvakrát denne a mohli používať topickú terapiu (TOP): TCS, TCI alebo inhibítory PDE-4. Štúdia prebiehala v 216 centrách, 5 na Slovensku. Štúdia bola ukončená v 3/2020.

^y D podanie raz denne

^z Q2W podanie raz za dva týždne

- JADE DARE (NCT04345367) je multicentrická, dvojito zaslepená, double-dummy^{AA}, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3b. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na ABRO 200 mg p. o. D + PLA s.c. Q2W (n = 362) a DUP s.c. Q2W + PLA p.o. D (n = 365). Pacienti mali používať emolienciá dvakrát denne a na aktívne lézie mali používať TOP. Štúdia prebiehala v 151 centrách, z toho 6 na Slovensku, bola ukončená v 7/2021.

Ukazovatele

- JADE COMPARE: primárnymi ukazovateľmi boli IGA odpoveď a EASI-75 v týždni 12. Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi boli PP-NRS v týždni 2, IGA a EASI-75 v týždni 16.
- JADE DARE: primárnymi ukazovateľmi boli PP-NRS4 v týždni 2 a EASI-90 v týždni 4. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bolo EASI-90 v týždni 16.

Kritéria zaradenia do štúdií

- Obe štúdie: dospelí pacienti ≥ 18 rokov s diagnózou AD a aktuálne stredne závažnou až závažnou formou AD, teda s ukazovateľmi BSA ≥ 10 %, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , pruritus NRS ≥ 4 . Pacienti s dokumentovanou históriou (do 6 mesiacov pred skríningom) nedostatočnej odpovede na topickú liečbu AD podávanú aspoň 4 týždne alebo vyžadujúci systémovú terapiu. Vylúčení boli pacienti s inými akútnymi, chronickými, psychiatrickými ochoreniami, laboratórnymi abnormalitami, s predchádzajúcou systémovou liečbou JAK inhibítormi, DUP, menej ako 4 týždne pred prvou dávkou používajúci orálne imunosupresíva. Ženy vo fertilnom veku mali používať účinnú metódu antikoncepcie, vylúčené boli tehotné a dojčiace ženy.
- JADE COMPARE: diagnóza AD aspoň 1 rok, vylúčení aj pacienti menej ako týždeň pred prvou dávkou používajúci topickú terapiu (okrem emoliencií).
- JADE DARE: diagnóza AD aspoň 6 mesiacov, vylúčení aj pacienti s predchádzajúcou liečbou lebrikizumabom, tralokinumabom.

Ostatné RCTs predložené DR [52, 53, 54, 55]

Štúdia JADE EXTEND (NCT03422822) je multicentrická štúdia fázy 3, v ktorej pokračujú vhodní pacienti z iných JADE štúdií. Pacienti dostávajú ABRO 200 mg alebo ABRO 100 mg raz denne. Do štúdie JADE EXTEND boli zahrnutí pacienti ≥ 12 rokov, ktorí dokončili iné štúdie programu JADE. Pacienti majú povolené používať TOP. Časť pacientov v štúdií je liečba podávaná zaslepeným alebo dvojito zaslepeným spôsobom, po 92. týždni je plánovaný otvorený dizajn štúdie pre všetkých pacientov. Štúdia prebieha v 583 centrách vrátane 9 miest na Slovensku. Plánované ukončenie je v 6/2025. Primárne ukazovatele zahŕňajú novovzniknuté nežiadúce udalosti (TEAE^{BB}), závažné nežiadúce udalosti, nežiadúce udalosti vedúce k ukončeniu terapie, klinické abnormality, zmeny v laboratórnych hodnotách, merania EKG a vitálnych funkcií. DR predložil prostredníctvom neverejnej zóny výsledky k 22.4.2020, vo forme konferenčného výstupu, ktorý sme dohľadali aj ako verejne dostupný [56]. Vo výstupe sú zahrnuté sekundárne ukazovatele IGA, EASI, PP-NRS v týždňoch 12, 16, 24, 36, 48.

DR v odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č.1 odporučil aj ďalšie výstupy zo štúdie JADE EXTEND vo forme uvedenia autora a názvu, bez priameho odkazu na zdroj. 4 z 5 výstupov sme dohľadali, a to vo forme konferenčných príspevkov [57, 58, 59] a článku [60].

DR v žiadosti predložil štúdie JADE MONO-1 (NCT03349060) a JADE MONO-2 (NCT03575871), v ktorých zaradení pacienti užívali ABRO v monoterapii a nemali dovolené použitie topickej terapie (TCS, TCI, antibiotické krémy, topicke antihistaminiká). Vychádzajúc z európskych odporúčaní a klinickej praxe, pri ktorej sa lokálna terapia používa súčasne so systémovou, nepovažujeme tieto štúdie za relevantné z hľadiska klinickej účinnosti.

Predložená štúdia JADE REGIMEN (NCT03627767) je vysadzovacia štúdia. V úvodnej nezaslepenej fáze boli pacienti liečení ABRO 200 mg (n = 1233), následne v dvojito zaslepenej fáze mohli byť pacienti odpovedajúci na terapiu randomizovaní v pomere 1:1:1 na ABRO 200 mg (n = 266), ABRO 100 mg (n = 265) a PLA (n = 267). Primárnymi ukazovateľmi boli strata odpovede EASI (strata aspoň 50 % odpovede) v týždni 12 s nárastom IGA skóre o ≥ 2 stupne. Štúdia prebiehala v 235 centrách vrátane 8 zo Slovenska, bola ukončená v 10/2020. Vzhľadom na charakter štúdie a hodnotené ukazovatele ju NIHO nepovažuje za relevantnú z hľadiska klinickej účinnosti.

Nepriame porovnanie MAIC predložené DR

^{AA} Double-dummy štúdia = v štúdií sú ramená s rôznou formou podania liečiv, aby bolo možné zaslepenie, v každom ramene sa okrem liečiva podáva aj atrapa (dummy) zodpovedajúca forme podania liečiva z druhého ramena

^{BB} TEAE z angl. Treatment emergent adverse events

DR predložil prostredníctvom neverejnej zóny MAIC analýzu z 18.1.2021 pripravenú pre spoločnosť Pfizer spoločnosťou Evidera. MAIC analýza zahŕňa dve štúdie fázy 3: JADE COMPARE a METHODA. Obe štúdie zahŕňali pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD. Porovnávali sa ramená ABRO 200 mg (n = 238), ABRO 100 mg (n = 226), CYSA (n = 47) a MTX (n = 50) v ukazovateľoch EASI-50, 50% zlepšenie SCORAD a DLQI ≤ 5 v týždni 16.

METHODA (NCT00809172) je otvorená štúdia fázy 3. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na CYSA p.o. Dx2^{CC} (n = 47) a MTX p.o. D (n = 50). Pacienti mali používať emolienčiá a iba prvé 4 týždne mali dovolenú terapiu TCS a takrolimom. Primárnym ukazovateľom bol 50% pokles SCORAD v týždni 8. Štúdia sa uskutočnila v 8 centrách vo Francúzsku [61].

V štúdii METHODA boli zaradení pacienti so stredne ťažkou a ťažkou AD, spĺňajúci kritériá SCORAD ≥ 15 a nedostatočnú odpoveď na TCS alebo takrolimus. V ramene CYSA bolo počiatočné skóre EASI 19 ± 12^{DD} a SCORAD 58 ± 15^{DD} [62].

Na Slovensku je uhrádzaná liečba CYSA pre pacientov so závažnou AD. Podľa Odborníka A ide o pacientov spĺňajúcich kritéria SCORAD ≥ 50 alebo majúcich perzistentný ekzém (čo je v súlade s európskymi odporúčaniami) alebo so skóre EASI $\geq 21,1$. V štúdii METHODA mali pacienti na začiatku štúdie skóre EASI 7 – 31 a SCORAD 43 – 73 (v pásme stredných hodnôt medzi 25. a 75. percentilom). V štúdií JADE COMPARE bolo na začiatku priemerné skóre EASI $30,9 \pm 12,8$ a SCORAD $67,9 \pm 12,6$. Podiel pacientov so SCORAD ≥ 40 v štúdii METHODA predstavoval 87 % v ramene CYSA a 80 % v ramene MTX, zatiaľ čo v porovnávannej štúdii JADE COMPARE predstavoval 99,2 % v ramene ABRO 100 mg a 99,6 % v ramene ABRO 200 mg. Uvedená MAIC analýza vyvažuje pacientov zo štúdie JADE COMPARE na populáciu pacientov zo štúdie METHODA. Na základe charakteristík pacientov v štúdií METHODA sa nedá preukázať, že populácia pacientov je porovnateľná s tou, ktorej je na Slovensku uhrádzaná liečba CYSA (ťažká AD). Vzhľadom na vyššie uvedené, predloženú MAIC analýzu neakceptujeme.

Nepriame porovnanie sieťovou meta-analýzou (NMA)

Nepriame porovnanie sieťovou meta-analýzou, NMA [63], ktorej výsledky DR zahrnul aj do farmako-ekonomického modelu, obsahovalo 19 RCT fázy 2 a 3. Hodnotené liečivá boli abrocitinib, baricitinib, dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, tralokinumab, upadacitinib. RCTs boli analyzované pomocou fixed-effects a random-effects bayesiánskeho modelu. Primárnymi ukazovateľmi boli IGA a EASI v týždni 12-16, kľúčovými sekundárnymi boli PROs^{EE}: SCORAD, PP-NRS, DLQI, bezpečnosť.

Systematický prehľad a NMA [64], citovaná v hodnotiacej správe českého SÚKL, zahŕňala 23 RCTs, z toho 14 pre monoterapiu a 9 pre terapiu kombinovanú s topickou. Porovnávala intervencie dupilumab, nemolizumab, lebrikizumab, tralokinumab, baricitinib, abrocitinib, upadacitinib, tezepelumab. Dáta boli analyzované pomocou frequentistického aj bayesiánskeho prístupu. Primárnymi ukazovateľmi boli EASI-75 a EASI-90 v 12. – 16. týždni. Sekundárnymi ukazovateľmi boli IGA a NRS v 12. – 16. týždni a výskyt nežiadúcich účinkov (bezpečnosť).

Za relevantné považuje NIHO v oboch NMA komparatívne porovnanie liečiv, pokiaľ boli podávané spolu s topickou liečbou (kombinovaná terapia).

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

V uvedených RCTs sa parametre pre mortalitu nesledovali.

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [47, 48, 49, 57, 58, 59, 60, 63, 64]

Ak nie je uvedené inak, porovnáva sa v prípade DUP dávka 300 mg podávaná raz za dva týždne a v prípade BARI dávka 4 mg podávaná denne.

V štúdii JADE COMPARE dosiahlo odpoveď EASI-75 v 12. týždni 70,3 % a 58,7 % pacientov v ramenách ABRO, 58,1 % pacientov v ramene DUP a 27,1 % v ramene PLA. Odpoveď IGA v 12. týždni dosiahlo 48,4 % a 36,6 % pacientov

^{CC} Dx2 podanie 2x denne

^{DD} Odchýlky sú vyjadrené ako 25.-75. percentil

^{EE} PROs z angl. Patient-reported outcomes; ukazovatele hlásené pacientmi

v ramenách ABRO, 36,5 % pacientov v ramene DUP a 14 % pacientov v ramene PLA. V sekundárnych ukazovateľoch dosiahlo v ramenách ABRO 200 mg, ABRO 100 mg, DUP a PLA odpoveď 71 %, 60,3 %, 65,5 % a 30,6 % pacientov v ukazovateli EASI-75 v 16. týždni; 47,5 %, 34,8 %, 38,8 % a 12,9 % odpoveď IGA 0/1 v 16. týždni a 49,1 %, 31,8 %, 26,4 % a 13,8 % odpoveď PP-NRS4 v 2. týždni (Tabuľka 7).

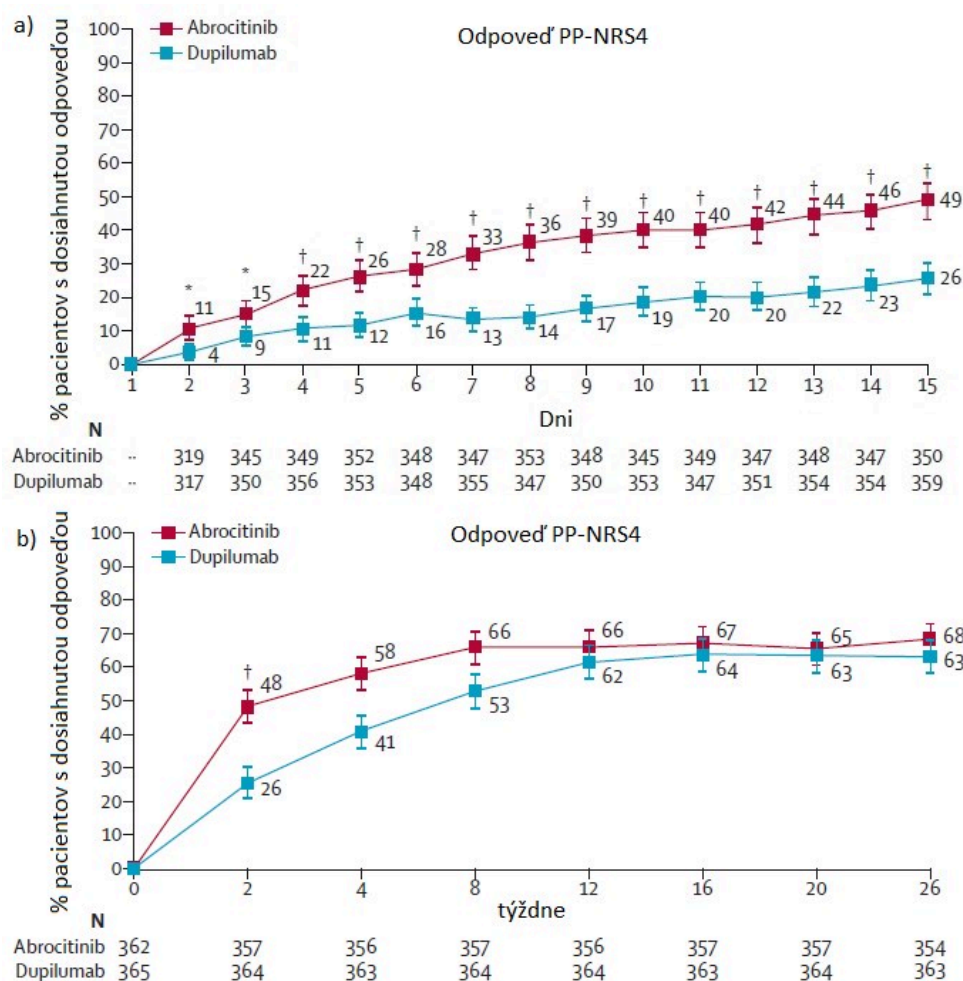
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti ABRO v kombinovanej terapii zo štúdie JADE COMPARE

	Abrocitinib 200 mg D + TOP	Abrocitinib 100 mg D + TOP	Dupilumab 300 mg 2T + TOP	Placebo +TOP
<i>Primárne ukazovatele</i>				
IGA 0/1 v týždni 12	48,4 % (106/219)	36,6 % (86/235)	36,5 % (88/241)	14 % (18/129)
% rozdiel oproti PLA (95 % CI)	34,8 (26,1 – 43,5) p < 0,001	23,1 (14,7 – 31,4) p < 0,001	22,5 (14,2 – 30,9)	
EASI-75 v týždni 12	70,3 % (154/219)	58,7 % (138/235)	58,1 % (140/241)	27,1 % (35/129)
% rozdiel oproti PLA (95 % CI)	43,2 (33,7 – 52,7) p < 0,001	31,9 (22,2 – 41,6) p < 0,001	30,9 (21,2 – 40,6)	
<i>Sekundárne ukazovatele</i>				
PP-NRS4 v týždni 2	49,1 % (111/226)	31,8 % (75/236)	26,4 % (63/239)	13,8 % (18/130)
% rozdiel oproti PLA (95 % CI)	34,9 (26,0 – 43,7) p < 0,001	17,9 (9,5 – 26,3) p < 0,001	12,5 (4,4 – 20,7)	
IGA 0/1 v týždni 16	47,5 % (105/221)	34,8 % (80/230)	38,8 % (90/232)	12,9 % (16/124)
% rozdiel oproti PLA (95 % CI)	35,0 (26,3 – 43,7) p < 0,001	22,1 (13,7 – 30,5) p < 0,001	25,6 (17,1 – 34,1)	
EASI-75 v týždni 16	71 % (157/221)	60,3 % (138/229)	65,5 % (152/232)	30,6 % (38/124)
% rozdiel oproti PLA (95 % CI)	40,4 (30,4 – 50,4) p < 0,001	29,7 (19,5 – 39,9) p < 0,001	34,7 (24,6 – 44,8)	

Zdroj: [47]

V štúdiu JADE DARE dosiahlo rameno ABRO odpoveď PP-NRS4 na 2. deň 11 %, na 3. deň 15,1 %, na 7. deň 33,1 % pacientov. V ramene DUP dosiahlo odpoveď PP-NRS4 na 2. deň 3,8 %, na 3. deň 8,6 %, na 7. deň 13,2 % pacientov. V 2. týždni dosiahlo odpoveď PP-NRS4 48 % pacientov v ramene s ABRO a 26 % pacientov v ramene DUP (Obrázok 1). Medián času dosiahnutia odpovede PP-NRS4 bol 11 dní pre ABRO a 25 dní pre DUP ($p < 0,0001$). EASI-90 v 4. týždni dosiahlo 29 % pacientov v ramene ABRO a 15 % pacientov v ramene DUP, rozdiel predstavoval 14,1 % (95 % CI 8,2 – 20,0; $p < 0,0001$). Rozdiel v EASI-90 v 16. týždni medzi ramenami bol na úrovni 12,5 % (95 % CI 5,3 – 19,7; $p < 0,0008$).

Obrázok 1: Odpoveď PP-NRS4 pre ABRO a DUP zo štúdie JADE DARE



* Deň 2, $p = 0,0006$, deň 3, $p = 0,0078$. † $p < 0,0001$. Chybové úsečky predstavujú 95 % CI.

Zdroj: [48]

V štúdi JADE EXTEND, ktorá stále prebieha, sa hodnotila odpoveď na sekundárne ukazovatele účinnosti IGA 0/1, EASI-75, EASI-90 a PP-NRS4. Výsledky predložené DR sú k dátumu 22.4.2020 vo forme konferenčného výstupu. Z pacientov, ktorí dosiahli v ramenách ABRO 200 mg a ABRO 100 mg odpoveď v týždni 12 si odpoveď udržalo 69,6 % a 59,8 % pacientov v ukazovateli IGA 0/1; 87,0 % a 79,1 % pacientov v ukazovateli EASI-75; 82,9 % a 62,4 % pacientov v ukazovateli PP-NRS4.

Výstupy Cork et al. a Ardern-Jones et al. uvádzajú, že výsledky naznačujú rýchly nástup účinku ABRO a pretrvávanie odpovede v týždni 48.

Výstupy Shi et al. a Makris et al. analyzujú odpovede pacientov na ABRO v štúdi JADE EXTEND, ktorí boli predtým randomizovaní v ramene DUP v štúdi JADE COMPARE. V skupine respondérov na DUP dosiahlo po 12 týždňoch odpoveď EASI-75 a PP-NRS4 v oboch ramenách ABRO $\geq 81,6$ % pacientov. V skupine non-respondérov na DUP v ramenách ABRO 200 mg a ABRO 100 mg odpoveď EASI-75 dosiahlo 80 % a 67,7 % pacientov a odpoveď PP-NRS4 77,3 % a 37,8 % pacientov.

V NMA Silverberg et al. zo sledovaných liečiv podávaných v kombinovanej terapii v parametroch EASI-50, EASI-75 a EASI-90 malo odpoveď v ramene ABRO 200 mg 87 %, 71 %, a 49 % pacientov; v ramene ABRO 100 mg 80 %, 61 %, a 38 % pacientov; v ramene DUP 82 %, 65 %, a 42 % pacientov; v ramene BARI 67 %, 45 % a 24 % pacientov; a v ramene PLA 47 %, 27 %, a 11 % pacientov, prehľad v tabuľke (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Percento pacientov s dosiahnutou odpoveďou EASI v 12. – 16. týždni z NMA Silverberg et al.

	Abrocitinib 200 mg D + TOP	Abrocitinib 100 mg D + TOP	Dupilumab 300 mg 2T + TOP	Baricitinib 4 mg D + TOP	Placebo + TOP
EASI-50 (95% CrI)	87 % (82 – 90)	80 % (74 – 85)	82 % (79 – 86)	67 % (58 – 75)	47 % (43 – 51)
EASI-75 (95% CrI)	71 % (64 – 77)	61 % (54 – 68)	65 % (60 – 69)	45 % (36 – 55)	27 % (23 – 30)
EASI-90 (95% CrI)	49 % (41 – 56)	38 % (31 – 45)	42 % (37 – 47)	24 % (17 – 32)	11 % (9 – 14)

Zdroj: [63]

Druhá NMA Pereyra-Rodriguez et al. hodnotila účinnosť oproti placebo v kombinovanej terapii v primárnom ukazovateli EASI-75 pre ABRO 200 mg (OR 6,12; 95 % CI 4,08-9,19), DUP (OR 5,10; 95 % CI 3,83-6,80), ABRO 100 mg (OR 3,87; 95 % CI 2,63-5,70) aj BARI (OR 2,55; 95 % CI 1,7-3,82) a v sekundárnom ukazovateli IGA 0/1 pre ABRO 200 mg (OR 6,10; 95 % CI 3,94-9,44), DUP (OR 4,32; 95% CI 3,10-6,02), ABRO 100 mg (OR 3,63; 95 % CI 2,34-5,64) a BARI (OR 2,64; CI 1,62-4,29).

Kvalita života (D0012, D0013) [63, 64]

Podľa NMA Silverberg et al. dosiahli najväčšiu redukciu DLQI pri terapii kombinovanej s TOP práve ABRO 200 mg (–5,52; 95% CrI –7,35 až –3,75) a DUP (–4,62; 95% CrI –5,84 až –3,46). Podľa NMA Pereyra-Rodriguez et al. bolo dosiahnuté zlepšenie DLQI vždy väčšie v porovnaní s placebom, so štatisticky významnými rozdielmi (v monoterapii aj v kombinácii s TOP).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ABRO bola hodnotená na základe štúdií programu JADE popísaných v časti 4.2.2.

Integrovaná analýza bezpečnosti (ISA^{FF}) [65] hodnotila dáta zo štúdií fázy 2b a 3 programu JADE (MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN, EXTEND). Placebom kontrolovaná kohorta (n = 1540) s tromi ramenami ABRO 200 mg (n = 590), ABRO 100 mg (n = 608) a PLA (n=342) zahŕňala pacientov zo štúdií trvajúcich 12-16 týždňov a umožnila porovnanie bezpečnosti ABRO voči PLA. Kohorta s dvomi ramenami ABRO (n = 2856), ABRO 200 mg (n = 1971) a ABRO 100 mg (n = 885) zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli randomizovaní na ABRO a dostali aspoň jednu dávku ABRO.

Kritéria zaradenia do štúdií

- V ISA boli zaradení pacienti z programov JADE vo veku ≥ 12 rokov s diagnózou AD aspoň 1 rok, ktorí mali históriu intolerancie/nedostatočnej odpovede na TOP alebo vyžadovali systémovú terapiu na kontrolu AD. Vylúčení boli pacienti s inými akútnymi, chronickými ochoreniami, laboratórnymi abnormalitami, históriou rozšíreného herpes zoster alebo herpes simplex, históriou systémovej infekcie vyžadujúcej parenterálnu liečbu v posledných 6 mesiacoch.

^{FF} ISA z angl. Integrated safety analysis

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [33, 47, 48, 63, 64]

Zoznam nežiadúcich reakcií uvedených v SPC vychádza z údajov pre 3128 pacientov s AD liečených ABRO v klinických skúšaníach. Medzi veľmi časté nežiadúce reakcie ($\geq 1/10$) patrila nauzea (15,1 %), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) boli infekcie herpes simplex (4,2 %), bolesť hlavy a závraty (7,9 % a 3,4 %), vracanie (3,5 %), bolesť hornej časti brucha (2,2 %), zvýšená kreatínfosfokináza $> 5 \times \text{ULN}$ (3,8 %) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) pneumónia, trombocytopenia, lymfopenia, hyperlipidémia, trombotické udalosti, pľúcna embólia. Najčastejšími závažnými nežiadúcimi reakciami sú infekcie (0,3 %).

Porovnanie s placebom

Porovnanie podľa ISA v placebom kontrolovanej kohorte ($n = 1540$) malo nežiadúce udalosti (AE) 68,3 % pacientov v skupine ABRO 200 mg ($n = 403/590$), 61 % pacientov v skupine ABRO 100 mg ($n = 371/608$) a 55 % pacientov v skupine PLA ($n = 188/342$). Pacienti so závažnými AE predstavovali $\leq 3,2$ %. 5 prípadov venózneho tromboembolizmu sa vyskytlo v skupine ABRO 200 mg, 3 prípady závažnej nežiadúcej kardiovaskulárnej príhody (MACE^{GG}) v kohorte s ABRO a 7 prípadov nemelanómovej rakoviny kože (4 pacienti v skupine ABRO 200 mg a 3 v skupine ABRO 100 mg). Smrť nastala u troch pacientov (iba v skupinách ABRO) z dôvodu rakoviny žalúdka, náhlejšej smrti a úmrtia na COVID-19. Ťažké AE stupňa 3 a 4 malo $\leq 4,8$ % pacientov v skupinách ABRO a 5,8 % v skupine PLA. Od dávky závislé AE boli nauzea (14,6 %; 6,1 %; 2,0 %), bolesť hlavy (7,8 %; 5,9 %; 3,5 %) a akné (4,7 %; 1,6 %, 0 %) v skupinách ABRO 200 mg, ABRO 100 mg a PLA. Iné AE v skupinách ABRO 200 mg a ABRO 100 mg boli nazofaryngitída $\leq 12,3$ %, infekcie horných dýchacích ciest $\leq 6,6$ %, vracanie $\leq 3,2$ %, a AE s výskytom $\leq 2,9$ % ako zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, závraty, herpes simplex, herpes zoster, hnačka, infekcie močového traktu, folikulitída. V skupinách ABRO sa pozoroval sa dávkovo závislý prechodný pokles počtu trombocytov s minimom v 4. týždni, do 12. týždňa sa ich počet zvýšil a ustálil na hodnoty pod normálom. Dávkovo závislý efekt bol aj na zvýšení LDL a HDL cholesterolu, zmena v pomere LDL/HDL nebola do 16. týždňa výrazná. Celkovo bola väčšina nežiadúcich udalostí mierna, nevyžadovala zásah a zriedkavo viedla k prerušeniu alebo ukončeniu terapie ABRO.

Porovnanie s dupilumabom a baricitinibom

V štúdií JADE DARE boli AE reportované u 74 % ($n = 268/362$) pacientov v ramene ABRO a 65 % ($n = 239/365$) v ramene DUP. Zastúpenie závažných AE a udalostí, ktoré viedli k prerušeniu liečby bolo medzi ramenami porovnateľné (≤ 3 %). Dve úmrtia nesúvisiace s terapiou sa objavili v ramene ABRO. AE, ktoré reportovalo viac ako 5 % pacientov v ramenách ABRO a DUP boli nauzea (19 % a 8 %), bolesť hlavy (13 % a 7 %), akné alebo folikulitída (13 % a 3 %) a konjunktivitída (3 % a 11 %). V oboch ramenách sa objavili herpetické infekcie, ktoré boli klasifikované ako mierne až stredne závažné a neviedli k prerušeniu liečby.

Počas štúdie JADE COMPARE nenastali žiadne úmrtia ani závažné kardiovaskulárne či tromboembolické udalosti. Celkovo malo AE v skupinách ABRO 200 mg 61,9 % ($n=140/226$), ABRO 100 mg 50,8 % ($n = 121/238$), DUP 50 % ($n = 121/242$) a PLA 53,4 % ($n = 70/131$). Pacienti zo závažnými nežiadúcimi udalosťami predstavovali v skupinách ABRO 200 mg, ABRO 100 mg, DUP a PLA 0,9 %; 2,5 %; 0,8 % a 3,8 %, s ťažkými AE 1,8 %; 2,1 %; 0,8 % a 2,3 %, liečbu prerušilo na základe AE 4,4 %; 2,5 %; 3,3 % a 3,8 % pacientov v jednotlivých skupinách. V skupinách s ABRO bol vyšší výskyt akné, nazwey, herpes zoster ako v skupine v DUP. V prípade DUP sa častejšie objavovala konjunktivitída (6,2 %).

Podľa NMA Silverberg et al. bolo riziko objavenia sa novovzniknutých nežiadúcich udalostí (TEAE) v skupinách s aktívnou terapiou spolu s TOP oproti placebo pre ABRO 200 mg (OR 1,50; 95 % CrI 0,55 – 4,22) a pre BARI 4 mg (OR 2,33; 95 % CrI 1,03 – 5,55) vyššie a v skupinách DUP (OR 0,96; 95 % CrI 0,49 – 2,18), a ABRO 100 mg (OR 0,95; 95 % CrI 0,35 – 2,66) nižšie. Väčšie riziko AE vedúcich k prerušeniu liečby bolo v skupine BARI (OR 1,32; 95 % CrI 0,22–7,88) a ABRO 200 mg (OR 1,07; 95 % CrI 0,22 – 5,14) v porovnaní s placebom. Tieto výsledky ale neboli štatisticky významné.

Podľa NMA Pereyra-Rodriguez et al. predstavovali JAK inhibítory vrátane ABRO vyššie riziko AE oproti DUP.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [33]

ABRO sa podáva vo forme filmom obalených tabliet jedenkrát denne v dávke 100 alebo 200 mg. Pri osobitných skupinách pacientov a liekových interakciách sa má znížiť dávka na polovicu, na 100 mg alebo 50 mg jedenkrát denne.

^{GG} MACE z angl. major adverse cardiovascular events

Pri podaní jednotlivej dávky až 800 mg v klinických skúšaníach sa neidentifikovali žiadne špecifické toxicity a nežiadúce reakcie boli porovnateľné s tými pri nižších dávkach. Pri predávkovaní sa odporúča pacienta sledovať, liečba má byť symptomatická a podporná.

Pacient by mal byť informovaný o prejavoch infekcií, trombózy vrátane pľúcnej embólie, aby mohol vyhľadať okamžitú lekársku pomoc. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby užívať účinnú formu antikoncepcie, keďže Cibinqo je kontraindikovaný počas tehotenstva.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Vzhľadom na európske odporúčania terapie AD a klinickú prax, keď pacienti okrem systémovej liečby súčasne používajú aj lokálne pôsobiace liečivá na kožné lézie, sme klinickú účinnosť hodnotili na základe klinických štúdií, v ktorých pacienti spolu s intervenciou mohli/mali aplikovať aj topické prípravky.

Štúdie programu JADE zahŕňali pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, výsledky klinickej účinnosti sú vzťahnuté na celú túto populáciu pacientov.

Pacienti liečení ABRO v dávke 200 mg v kombinácii s topickou terapiou dosiahli v štúdii JADE COMPARE oproti samotnej topickej terapii štatisticky významné zlepšenie v parametroch hodnotiacich rozsah a závažnosť ekzému a svrbenie. Rozdiel oproti placebo v týždni 12 predstavoval 34,8 % (95 % CI 26,1 – 43,5; $p < 0,001$) pre IGA 0/1 a 43,2 % (33,7 – 52,7; $p < 0,001$) pre EASI-75. V dávke 100 mg dosiahli pacienti v týždni 12 v parametroch IGA 0/1 a EASI-75 porovnateľné výsledky ako pacienti liečení DUP. Podiel pacientov s odpoveďou PP-NRS4 (sekundárny ukazovateľ) v 2. týždni bol v oboch ramenách ABRO vyšší ako v ramene s DUP. Štúdia nebola dizajnovaná na dokázanie superiority ABRO oproti DUP.

V štúdii JADE DARE preukázal ABRO rýchlejší nástup účinku v znižovaní svrbenia s kratším mediánom času dosiahnutia odpovede PP-NRS (11 dní) v porovnaní s DUP (25 dní). Miera dosiahnutia odpovede a jej udržania sa je pre obe intervencie od 12. týždňa porovnateľná.

Na základe výsledkov z NMA konštatujeme, že ABRO, DUP aj BARI dosiahli lepšiu účinnosť v parametri EASI-50, EASI-75 a EASI-90 v 12.-16. týždni v porovnaní s placebom. Všetky terapie dokázali superioritu oproti placebo v IGA 0/1 odpovedi, pre ABRO 200 mg (OR 6,28; 95% CrI 3,05 – 13,12) a DUP (OR 4,38; 95% CrI 2,69 – 7,24) bola pravdepodobnosť $> 99,9\%$ a pre ABRO 100 mg (OR 3,68; 95% CrI 1,21 – 12,59) $> 99,7\%$ pravdepodobnosť vyššej účinnosti ako placebo. Pacienti užívajúci DUP alebo ABRO v dávke 200 mg dosiahli štatisticky významne lepšiu odpoveď EASI ako pacienti užívajúci BARI.

V parametri EASI-75, na základe ktorého sa hodnotila klinická účinnosť, sa nezistil štatisticky významný rozdiel v odpovedi na DUP oproti odpovedi na ABRO 200 mg alebo na ABRO 100 mg, preto považujeme ich účinnosť za porovnateľnú.

V štúdii JADE EXTEND si väčšina pacientov, ktorí dosiahli odpoveď v týždni 12 v ukazovateľoch IGA 0/1, EASI-75 a PP-NRS4, udržala odpoveď aj v týždni 48. Z pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď IGA 0/1, EASI-75 alebo PP-NRS4 v 12. týždni, podstatný podiel dosiahol odpoveď v týždni 24 a 48.

Dopad na kvalitu života hodnotený ako pokles DLQI predstavoval –5,52 (95% CrI –7,35 až –3,75) pre ABRO a –4,62 (95% CrI –5,84 až –3,46) pre DUP.

DR predložil MAIC, ktorý sme neakceptovali. Konštatujeme, že prínos ABRO v subpopulácii ťažkej AD v prvej línii liečby voči komparátoru CYSA nie je preukázaný.

Z pohľadu bezpečnosti je liečba ABRO zvládnuteľná, výskyt závažných nežiadúcich udalostí je nízky a celkovo prevažujú nežiadúce udalosti mierneho stupňa, ktoré nevyžadujú prerušenie terapie. Oproti DUP bol pri liečbe ABRO vyšší výskyt akné, nauzey, infekcie herpes zoster.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita štúdií

Riziko bias pre štúdiu JADE DARE bolo inštitúciou IQWiG hodnotené ako nízke. Riziko skreslenia výsledkov ako úmrtnosť zo všetkých príčin a nežiadúce udalosti sa hodnotilo ako nízke. Riziko skreslenia pre ukazovateľ PP-NRS alebo EASI-100 sa hodnotilo ako vysoké, ale výsledky sa zhodovali s výsledkami analýzy citlivosti, preto IQWiG konštatuje, že sa miera istoty výsledkov neznížila napriek vysokému riziku bias [66].

NICE-BMJ TAG hodnotil štúdiu JADE COMPARE ako dobre dizajnovanú a uskutočnenú štúdiu s nízkym rizikom bias. Detaily ohľadom randomizačnej sekvencie na zaradenie pacientov do jednotlivých ramien neboli dostupné, preto bolo riziko skreslenia v tomto ohľade hodnotené ako neznáme [67].

Externá validita štúdií

Pacienti v klinickom skúšaní boli inštruovaní a následne užívali liečbu samostatne, v praxi nepredpokladáme inú schému užívania.

Vychádzajúc z európskych odporúčaní a praxe predpokladáme, že pacienti užívajúci systémovú terapiu súčasne používajú na zmiernenie kožných príznakov aj lokálne prípravky (TOP). Do hodnotenia klinickej účinnosti sme nezahrnuli štúdie, v ktorých pacienti popri skúšaných intervenciách mali zakázané súbežne používať TOP. Výsledky z takýchto štúdií podľa NIHO neodrážajú liečbu AD v klinickej praxi.

Do štúdií JADE COMPARE a JADE DARE mali byť zaradení pacienti so stredne ťažkou a ťažkou AD podľa inklúzných kritérií popísaných v 4.2.2. Podľa týchto kritérií, na základe IGA, bol pomer pacientov so stredne ťažkou a ťažkou AD v štúdii JADE DARE 60:40 a v štúdii JADE COMPARE 65:35. Konštatujeme, že tieto kritériá sa líšia od európskych odporúčaní pre klasifikáciu pacientov podľa závažnosti AD.

Do štúdie JADE EXTEND boli zaradení len vhodní pacienti z iných štúdií programu JADE, pričom podmienkou nebola predchádzajúca odpoveď na liečbu.

V praxi možno predpokladať, že sa budú liečiť aj pacienti, ktorí do štúdií programu JADE zaradení neboli, napríklad z dôvodu nedávnej terapie inou systémovou alebo topickou liečbou. Pomer žien voči mužom v štúdiách sa javil nižší ako pomer v slovenskej populácii pacientov s AD, čo mohlo byť spôsobené kritériami kladenými na ženy vo fertilnom veku, vylúčením tehotných a dojčiacich žien. Tento rozdiel sa z dôvodu kontraindikácie lieku Cibinqo u tehotných a dojčiacich žien môže preniesť aj do klinickej praxe.

Do analýzy citlivosti ISA boli zaradené aj štúdie, ktoré uplatňovali terapeutický prístup monoterapie. V populácii pacientov boli okrem dospelých prítomní aj adolescenti, pričom ich zastúpenie neprekročilo 8,1 % v placebom kontrolovanej, respektíve 12,7 % v kohorte s dvomi ramenami ABRO.

Validita MAIC

MAIC analýza predložená DR zahŕňala štúdie JADE COMPARE a METHODA. MAIC analýza vyvažuje pacientov zo štúdie JADE COMPARE na populáciu pacientov zo štúdie METHODA. Externú validitu MAIC považujeme za nízku, populácia pacientov v štúdii METHODA nezodpovedá populácii, ktorej je na Slovensku uhrádzaná liečba CYSA (ťažká AD), ako diskutujeme v časti 4.2.2. Z tohto dôvodu sme predloženú MAIC analýzu neakceptovali.

Validita NMA

Pri NMA sme na základe vyššie uvedeného brali do úvahy len komparatívne porovnanie liečiv, ktoré boli podávané spolu s TOP (kombinovaná terapia). Relevanciu a kredibilitu NMA sme hodnotili na základe ISPOR^{HH} dotazníka a článku [68].

^{HH} ISPOR = The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research

NMA Pereira-Rodriguez et al. je relevantná z hľadiska populácie, sú v nej zahrnuté okrem iných pre nás podstatné intervencie ABRO, DUP aj BARI bez zahrnutia CYSA. Z ukazovateľov chýba PP-NRS a DLQI. Celkovo sú výsledky aplikovateľné a záver dôveryhodný. V NMA sme nezistili vážnejšie nedostatky z pohľadu použitia metódy, analýzy, kvality reportovania a transparentnosti a interpretácie výsledkov. Výsledky neboli rozdelené z pohľadu patientskych charakteristík ako vek, pohlavie, závažnosť ochorenia, ale boli rozdelené z pohľadu ne/použitia TOP zároveň so sledovanými intervenciami. Autori deklarovali konflikt záujmov a vylúčili financovanie tejto analýzy z externých zdrojov. Dotazník s odpoveďami je dostupný v prílohe 9.5.

NMA Silverberg et al. taktiež zahŕňa pre nás relevantné komparátory okrem CYSA, sú zahrnuté všetky dôležité ukazovatele a výsledky sú aplikovateľné. Rozdiel medzi priamym a nepriamym porovnaním nebol v NMA reportovaný a výsledky pre obe jednotlivito nie sú dostupné, rovnako ako ani výsledky ukazovateľov pre jednotlivé štúdie pred analýzou. Výber modelu analýzy (fixed-effects aj random-effects) nebol dostatočne vysvetlený. Záver analýzy je dôveryhodný. Štúdia bola sponzorovaná firmou Pfizer, Inc., autori deklarovali svoje konflikty záujmov. Dotazník s odpoveďami je dostupný v prílohe 9.5.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Aktuálne stále prebieha štúdia JADE EXTEND, ktorá hodnotí dlhodobú bezpečnosť ABRO. DR predložil prostredníctvom verejnej zóny výsledky k 22.4.2020 vo forme konferenčného výstupu. V odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č.1 DR odporučil ďalšie zdroje, z nich sme dohľadali 3 konferenčné výstupy 1 článok. Ukončenie štúdie JADE EXTEND sa očakáva v 6/2025.

Štúdie, ktoré by priamo porovnávali CYSA a ABRO v prvej línii terapie pacientov s AD vhodných na systémovú liečbu, neboli identifikované.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO v komparátoroch pre jednotlivé línie liečby. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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

ABRO preukázal klinický prínos voči štandardnej terapii (+ ■■■ QALY) a BARI (+ ■■■ QALY), voči DUP dosiahol porovnateľný výsledok (+ ■■■ QALY). ABRO nespĺňa pri navrhovanej zľavenej úhrade legislatívne kritériá nákladovej efektívnosti. ICUR ABRO voči SOC predstavuje **208,2-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc QALY. ICUR ABRO voči DUP je **481,1-tisíc €/QALY** s prahovou hodnotou 33,7-tisíc €/QALY a ICUR ABRO voči BARI je **302,6-tisíc €/QALY** s prahovou hodnotou 33,7-tisíc €/QALY. Aby bol liek Cibinqo nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, maximálna úhrada môže byť vo výške ■■■ eur za balenie. To predstavuje zľavu ■■■ % pre Cibinqo 28 x 100 mg a zľavu ■■■ % pre Cibinqo 28 x 200 mg oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 204,52 eur za Cibinqo 28 x 100 mg a 1342,59 eur za Cibinqo 28 x 200 mg. Výsledok je spojený s miernou neistotou, ■■■■.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z NMA Silverberg et al. a štúdie JADE COMPARE, v ktorých sa terapia podávali spolu s topickou terapiou (kombinovaná liečba) a za klinickú účinnosť DR považuje odpoveď EASI-75 v 12. – 16. týždni. V modeli sú použité výsledky pre ABRO 200 mg. V pôvodne predloženom modeli bola za komparátor zvolená štandardná liečba (SOC – standard of care, zahŕňajúca topickú terapiu) pre všetkých pacientov a CYSA pre podskupinu pacientov s ťažkou AD. V rámci Výzvy na súčinnosť č. 1 DR doplnil komparátory DUP 300 mg a BARI 4 mg pre subpopuláciu pacientov s ťažkou AD po systémovej liečbe.

Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití komparátorov DUP, BARI a SOC pre skupinu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil zmiešaný ekonomický model pozostávajúci z úvodného rozhodovacieho stromu, z ktorého respondéri na liečbu po 52. týždni (jednom roku) prechádzajú následne do Markovovho modelu (MM) s celoživotným časovým horizontom. Rozhodovací strom hodnotí odpoveď na liečbu v 16. týždni a zotrvanie odpovede v 52. týždni. MM má 3 stavy – udržiavacia liečba (pacienti pokračujú na liečbe intervenciou), SOC a smrť. Dĺžka cyklu je 6 mesiacov s korekciou na pol cyklu. Do stavu „udržiavacia liečba“ vstupujú pacienti, ktorí v rozhodovacom strome dosiahli odpoveď v 16. týždni a udržali si ju aj v 52. týždni a ostávajú v nej, kým nepríde k strate odpovede alebo k prerušeniu liečby. Pacienti bez odpovede, so stratou odpovede alebo pri prerušení liečby z akéhokoľvek dôvodu vstupujú a prechádzajú do stavu „SOC“, kde zostávajú po celý čas. Pacienti z oboch stavov môžu kedykoľvek zomrieť a prejsť do stavu „smrť“. Pravdepodobnosť prechodu medzi stavmi je odvodená z výsledkov odpovede EASI-75 z NMA Silverberg et al. a štúdie JADE COMPARE v 12. – 16. týždni. Pravdepodobnosť prechodu do stavu „smrť“ je odvodená z dát úmrtnosti pre slovenskú populáciu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- V NICE v konaní TA814 spoločne posudzujúcom ABRO, tralokinumab a UPA bol zvolený obdobný hybridný model pozostávajúci z rozhodovacieho stromu (1 rok) hodnotiaceho odpoveď na liečbu v 16. a 52. týždni a následne prechodu do celoživotného Markovovho modelu s tromi stavmi [67].
- V NICE aj vo farmako-ekonomickom rozbere pre Dupixent (DUP) [69] bola na rozdiel od predloženého modelu zvolená ročná dĺžka cyklu v MM.
- V klinickej praxi po neúčinnosti jednej systémovej liečby majú pacienti možnosť následnej terapie, ktorá môže zahŕňať aj inú systémovú liečbu. V modeli po neúčinnosti prvej liečby ostávajú pacienti do konca života na liečbe SOC. Model predstavuje značné zjednodušenie chronického rekurentného ochorenia, akým je atopická dermatitída.

5.2.2. Základné nastavenie modelu

V pôvodne predloženom modeli zahrnul DR ako komparátory SOC a CYSA. Porovnanie s CYSA, ktorý nebol súčasťou NMA, je odvodené z MAIC pomocou OR (odd ratio) pre EASI-50 v 16. týždni porovnaním s rovnakým ukazovateľom v NMA Silverberg et al. Po Výzve č. 1 predložil DR model pre subpopuláciu ťažká AD po systémovej liečbe s komparátormi BARI, DUP, SOC. Náklady aj prínosy boli diskontované sadzbou 5 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR predložil MAIC, ktorý sme z dôvodu nízkej externej validity neakceptovali. Klinický prínos CYSA v porovnaní s ABRO nebolo možné overiť.
- Nákladovú efektívnosť hodnotíme pre populáciu zahŕňajúcu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD.
- Diskontácia nákladov a prínosov je v súlade s legislatívnymi požiadavkami, nastavenie akceptujeme.
- Za základný scenár považuje NIHO upravený ekonomický model dodaný po Výzve č. 1, modelujúci ABRO 200 mg a komparátory DUP 300 mg, BARI 4 mg a SOC. Scenár sme upravili na populáciu zahŕňajúcu stredne ťažkú až ťažkú AD (všetci), bez obmedzenia predchádzajúceho užívania alebo neužívania systémovej terapie (všetci). Táto zmena spôsobila zvýšenie ICUR ABRO voči DUP o 1,1-tisíc €/1 QALY, zníženie ICUR ABRO voči BARI o 200 €/QALY a zvýšenie ICUR ABRO voči SOC o 1,9-tisíc €/QALY oproti nastaveniu, ktoré dodal DR.
- Vplyv všetkých ďalších zmien porovnáваме s týmto základným scenárom.

5.2.3. Údaje o pacientoch

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá DR 37,7 roka (prebrané zo štúdie JADE COMPARE). Zvolený bol celoživotný časový horizont (do 100 rokov veku). Podiel žien je 51,1 %. Úmrtnosť je daná úmrtnosťnými tabuľkami SR za rok 2020.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Model pracuje s úmrtnosťnou tabuľkou všeobecnej populácie na Slovensku za rok 2020. Zvýšenú úmrtnosť pacientov s AD oproti bežnej populácii nepredpokladáme. Model nezohľadňuje podiel mužov a žien. Vzhľadom na zastúpenie žien (51,1 %) predpokladáme zanedbateľný dopad na výsledok. Nastavenie akceptujeme.
- V anglickom NICE hodnotení aj v konaní lieku Dupixent na Slovensku bol taktiež použitý celoživotný časový horizont (do 100 rokov).

5.2.4. Údaje o účinnosti

DR predpokladá účinnosť vychádzajúcu z NMA Silverberg et al. a štúdie JADE COMPARE na základe odpovede EASI-75 v 12. – 16. týždni. V JADE COMPARE aj v štúdiách zahrnutých v NMA bola aktívna liečba podávaná spolu s topickou terapiou. Pri klinickej účinnosti DR upravuje hodnoty liečebnej odpovede na populáciu vo veku ≥ 18 rokov na základe predpokladu, že výsledky NMA Silverberg et al. sú pre populáciu vo veku ≥ 12 rokov. Všetky ostatné úpravy

klinickej účinnosti (subpopulácia ťažkej AD, subpopulácia po systémovej terapii) DR upravil na základe tohoto predpokladu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Akceptujeme použitie dát z predmetných štúdií, keďže máme za to, že použitie topickej terapie spolu s aktívnou liečbou najlepšie zodpovedá klinickej praxi.
- Klinickú účinnosť pre 16. týždeň sme v modeli upravili na základe výsledkov z NMA Silverberg et al. bez prepočtu na dospelú populáciu. Pri hodnotení klinickej účinnosti podľa NMA Silverberg et al. DR vychádza z nesprávneho predpokladu, že štúdie v porovnaní zahŕňali pacientov vo veku ≥ 12 rokov a pre populáciu ≥ 18 rokov by bola potrebná úprava účinnosti s prihliadnutím na vek. Ako možno vidieť v NMA [54, Table 1] a ako sme overili aj v jednotlivých štúdiách [47, 76, 77, 70, 71, 72, 73, 74], pri kombinovanej terapii, ktorá je podkladom klinickej účinnosti pre farmako-ekonomický model, boli v štúdiách zahrnutí len pacienti vo veku ≥ 18 rokov. Prepočet na dospelú populáciu teda nie je potrebný.
- Hodnoty klinickej účinnosti pre subpopuláciu ťažkej AD a subpopuláciu po systémovej terapii vo veku ≥ 18 rokov sme neupravovali, vzhľadom na to, že hodnotíme nákladovú efektívnosť pre celú populáciu zahŕňajúcu stredne ťažkú až ťažkú AD, bez obmedzenia predchádzajúceho užívania systémovej liečby. V prípade, že by do modelovania vstupovali tieto subpopulácie, bola by rovnako potrebná úprava klinickej účinnosti.

Čas do nástupu liečebnej odpovede

DR v modeli predpokladá rôzny čas do nástupu klinickej odpovede, pre ABRO a BARI 8 týždňov a pre DUP a SOC 16 týždňov. Uvedený predpoklad vychádza pre ABRO, DUP a SOC zo štúdie JADE COMPARE a sledovania odpovede EASI-75 v čase.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Odpoveď EASI-75 na ABRO 200 mg v 8. týždni je štatisticky signifikantne lepšia ako odpoveď na DUP. V 16. týždni sú odpovede ABRO 200 mg, ABRO 100 mg a DUP porovnateľné. Odpoveď na aktívne terapie je v oboch týždňoch štatisticky signifikantne lepšia ako odpoveď na SOC. Pre BARI DR nepredložil dôkaz o nástupe účinku v 8. týždni.
- Skorší nástup odpovede pre ABRO a BARI dané terapie neprimerane zvýhodňuje, keďže medzi 8. a 16. týždňom prideluje respondérom hodnotu utility získanú v 16. týždni, čo považujeme za problematické. Skorší nástup odpovede EASI-75 pre ABRO nedokáže model adekvátne zohľadniť.
- NICE v konaní TA814 čas do nástupu liečebnej odpovede nemodeloval a hodnotil až liečebnú odpoveď v 16. týždni.
- Zvolili sme konzervatívny prístup a čas do nástupu liečebnej odpovede sme upravili pre všetky intervencie na 16. týždeň. Toto nastavenie spôsobilo zvýšenie ICUR ABRO voči DUP o 8,1-tisíc €/QALY, zvýšenie ICUR ABRO voči BARI o 506 €/QALY a zvýšenie ICUR ABRO voči SOC o 1,2-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru.

Liečebná odpoveď v 16. týždni

DR predpokladá účinnosť vychádzajúcu z NMA Silverberg et al. a štúdie JADE COMPARE na základe odpovede EASI-75 v 12. – 16. týždni. DR hodnotí liečebnú odpoveď podľa výsledkov v ramene ABRO 200 mg. Nákladová efektívnosť pre ABRO 100 mg nie je vo farmako-ekonomickom rozbere zahrnutá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie odpovede na základe odpovede EASI-75 **akceptujeme**. Predložený výpočet miery liečebnej odpovede **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Komisia v NICE sa zhodla, že najadekvátnejšie hodnotenie klinickej účinnosti je na základe kompozitného skóre EASI-50 a zlepšenia DLQI ≥ 4 . Pokiaľ nebolo možné použiť kompozitné skóre (napríklad pre BARI v kombinovanej terapii), použila sa odpoveď EASI-75.
- Akceptujeme použitie odpovede EASI-75 v modeli. V indikačnom obmedzení je klinická účinnosť v 16. týždni hodnotená na základe odpovede EASI-50, v 24. týždni na základe odpovede EASI-75 a následne

zotrvaním aspoň odpovede EASI-50 pri nasledujúcich kontrolách. Modelovanie odpovede na základe odpovede EASI-75 považujeme za konzervatívne a za vhodný výber vzhľadom na spomenuté IO. Pri odpovedi EASI-75 je možné priame použitie dát o účinnosti pre všetky relevantné komparátory z NMA Silverberg et al.). Pre odpoveď EASI-50 + DLQI $\geq$ to možné nie je.

- Na základe výsledkov NMA Silverberg et al. sa nezistil štatisticky významný rozdiel v odpovedi EASI-75 pre DUP voči ABRO 100 mg alebo ABRO 200 mg. Máme za to, že tieto terapie majú od 16. týždňa v parametri EASI-75 navzájom porovnateľnú účinnosť. Model sme upravili, aby bola odpoveď ABRO a DUP v 16. týždni rovnaká, použitím hodnoty pre ABRO. Obe terapie majú štatisticky významne lepšiu účinnosť oproti BARI.
- Výsledky nákladovej efektívnosti sa vzťahujú k ABRO 200 mg. DR odhaduje spotrebu ABRO 100 mg na úrovni 10 % zo spotreby balení Cibinqo 28 x 200 mg. Odpoveď EASI-75 v 16. týždni je pre ABRO 100 mg číselne menšia. V prípade aplikovania váženého účinku podľa odhadu spotreby je dopad na nákladovú efektívnosť nízky, preto sme ho nezohľadnili.
- Klinickú účinnosť (odpoveď EASI-75) pre populáciu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD vo veku $\geq$ 18 rokov užívajúcich kombinovanú terapiu sme použili na základe NMA Silverberg et al. a vyššie spomenutých úprav (
-
- Tabuľka 9). Táto zmena spôsobila zvýšenie ICUR ABRO voči DUP o 19,9-tisíc €/QALY, zníženie ICUR ABRO voči BARI o 6 €/QALY a zvýšenie ICUR ABRO voči SOC o 585 €/QALY oproti základnému scenáru.

Tabuľka 9: Klinická účinnosť použitá v modeli podľa nastavenia NIHO

	Použitá odpoveď EASI-75 v 16. týždni
SOC	27 %
Baricitinib	45 %
Dupilumab	71 %
Abrocitinib	71 %

Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni

Pre ABRO je zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni získané na základe zotrvania liečebnej odpovede v 48. týždni zo štúdie JADE EXTEND (predĺženie sledovania pacientov zo štúdie JADE COMPARE).

Pre BARI predpokladá DR rovnaké zotrvanie liečebnej odpovede ako pre ABRO. Pre DUP a SOC používa hodnotu z hodnotenia NICE pre Dupixent [75, str. 178]. Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni je podľa DR pre jednotlivé terapie dané nasledovne:

Tabuľka 10: Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni podľa DR

	Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni
SOC	70,6 %
Baricitinib	94,7 %
Dupilumab	82,1 %
Abrocitinib	94,7 %

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie napriek neistote **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zotrvanie liečebnej odpovede v 52. týždni vychádzajúce z dát JADE EXTEND pre 48. týždeň je zaťažené neistotou. Dáta pochádzajú z cutoff k 04/2020, pričom podľa [56] predstavoval medián času užívania ABRO 45 týždňov, nie všetci pacienti dosiahli v sledovaní týždeň 48.
- Hodnoty pre SOC a DUP pochádzajú zo štúdie CHRONOS z pravdepodobnosti odpovede pre ukazovateľ EASI-75 v 52. týždni, pri predpoklade predchádzajúceho dosiahnutia odpovede v 16. týždni.
- DR nepredložil dôkaz, na základe ktorého by mali byť hodnoty pre ABRO a BARI zhodné a pre DUP rozdielne. Máme za to, že pri použití rozdielných hodnôt sú niektoré terapie neúmerne zvýhodnené.

Markovov model od druhého roku

Do MM vstupujú do ramena respondérov aktívnej liečby pacienti, ktorí dosiahli odpoveď v 16. týždni a udržali si ju v 52. týždni, pričom percento respondérov je znížené o pacientov, ktorí ukončili liečbu medzi 16. – 52. týždňom. Non-respondéri aktívnej liečby predstavujú zvyšok pacientov vrátane tých, ktorí ukončili liečbu. V MM je prechod do ďalších cyklov ovplyvnený mortalitou, vyprchaním prínosu liečby a ročnou mierou ukončenia liečby.

Ročná miera ukončenia liečby

DR predpokladá ročnú mieru ukončenia liečby ABRO, BARI a DUP na úrovni 3,7 % na základe konania pre Dupixent. Pre SOC tento údaj nie je potrebný, pretože pacient užíva liečbu do konca sledovania.

Ročnú mieru ukončenia liečby DR modeluje aj počas prvého roku v rozhodovacom strome, prepočítanú na obdobie od 16. do 52. týždňa (za 36 týždňov).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedený predpoklad **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnotu ročnej miery ukončenia sme upravili na 5,1 % pre všetky terapie okrem SOC. V konaní lieku Dupixent, na ktorý sa DR odvoláva, bola použitá hodnota 3,7 % pochádzajúca z hodnotenia NICE pre Dupixent. Táto hodnota sa vzťahuje k ukončeniu liečby pre parameter EASI 50 + DLQI ≥ 4 . Pre scenár s odpoveďou EASI-75 bola v hodnotení NICE pre ABRO použitá ročná miera ukončenia liečby DUP 5,1 % [67, Table 123]. NICE použil pre rôzne terapie iné hodnoty, vzhľadom na iné modelovanie liečebnej odpovede ale akceptujeme predpoklad DR, že ročná miera ukončenia liečby bude pre aktívne terapie rovnaká. Táto zmena znižuje ICUR ABRO voči DUP o 928 €/QALY, zvyšuje ICUR ABRO voči BARI o 28 €/QALY a zvyšuje ICUR ABRO voči SOC o 652 €/QALY oproti základnému scenáru NIHO.
- Máme za to, že modelovať ročnú mieru ukončenia liečby v rozhodovacom strome nie je potrebné, vzhľadom na to, že v non-respondéroch sú už zahrnutí aj pacienti, ktorí liečbu z akéhokoľvek dôvodu ukončili. Toto nastavenie aktívnu liečbu skôr znevýhodňuje. Po úprave, pri ktorej sa počíta s ročnou mierou ukončenia liečby v rozhodovacom strome 0 % je ICUR ABRO voči DUP vyššie o 142 €/QALY, ICUR ABRO voči BARI nižšie o 27 €/QALY a ICUR ABRO voči SOC nižšie o 129 €/QALY oproti základnému scenáru.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli predpokladá v priebehu 5 rokov lineárny pokles miery odpovede na konečnú hodnotu 92 % pre aktívnu liečbu a pokles na 0 % pre SOC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedený predpoklad **neakceptujeme**, mieru poklesu SOC po 5 rokoch sme upravili na konečnú hodnotu 3 % na základe scenára z hodnotenia NICE TA814. Komisia zvážila, že odpoveď na SOC bude časom do určitej miery ubúdať, ale v klinickej praxi budú pacienti dostávať ešte následnú liečbu pred skončením na SOC (na rozdiel od modelu) a niektorým sa môže stav časom aj zlepšiť. Uvedená úprava zvyšuje ICUR ABRO voči SOC o 554 €/QALY oproti základnému nastaveniu.

5.2.5. Údaje o bezpečnosti

DR berie do úvahy nežiadúce účinky s výskytom viac ako 5 % v štúdií JADE COMPARE v ramene ABRO 200 mg: akné, bolesť hlavy, nausea, nazofaryngitída. Výskyt týchto 4 nežiadúcich účinkov preberá pre ABRO a SOC zo štúdie JADE COMPARE, pre DUP zo štúdie LIEBRTY AD CHRONOS [76] a pre BARI zo štúdie BREEZE-AD7 [77].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie napriek výhradám **akceptujeme** v podobe, ako ho uviedol DR, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Výskyt nežiadúcich účinkov sa zakladá len na naivnom porovnaní ich frekvencie, ktorá je prevzatá z jednotlivých štúdií. Pri komparátoroch sa berú do úvahy len 4 konkrétne nežiadúce účinky, s výskytom ≥ 5 % v ramene ABRO 200 mg v štúdií JADE COMPARE, pričom komparátory majú odlišný bezpečnostný profil.

- Konštatujeme, že pri zmene nastavenia v modeli a zahrnutí všetkých nežiadúcich účinkov je vplyv na výsledok zanedbateľný. Môže to byť dané tým, akým spôsobom sa generujú náklady pre nežiadúce účinky (viac v časti 5.2.7. Náklady)

5.2.6. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Tieto údaje vychádzajú zo štúdií LIBERTY AD SOLO 1 (NCT02277743) a LIBERTY AD SOLO 2 (NCT02277769). Obe štúdie sú randomizované, placebom kontrolované štúdie fázy 3, zamerané na účinnosť a bezpečnosť DUP použitého v monoterapii pre dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD.

Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli v nastavení od DR

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Na začiatku sledovania	0,616
Respondér na aktívnej liečbe	0,877
Non-respondér na aktívnej liečbe	0,778
Respondér na SOC	0,862
Non-respondér na SOC	0,608

Zdroj: [4]

V rozhodovacom strome je počas prvých 8 týždňov pre všetkých pacientov hodnota kvality života vypočítaná na základe kvality života na začiatku sledovania. V 9. – 16. týždni vychádzajú kvality života v modeli z hodnôt uvedených v tabuľke na základe zaradenia pacientov k respondérom alebo non-respondérom pre aktívnu liečbu, respektíve SOC. Po 16. týždni majú respondéri hodnotu kvality života na úrovni respondérov v jednotlivých skupinách. Non-respondéri SOC aj non-respondéri aktívnej liečby majú po 16. týždni zhodnú hodnotu kvality života, ktorá vychádza z hodnoty pre non-respondérov na SOC.

V MM je pre respondérov použitá hodnota kvality života respondérov v jednotlivých skupinách. Pre non-respondérov je hodnota kvality života zhodná pre aktívnu liečbu aj SOC a to hodnota kvality života pre SOC. Pre lepší prehľad sú tieto predpoklady spracované v tabuľke (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Predpoklady, na základe ktorých sú odvodené kvality života v rozdielnych týždňoch a stavoch modelu.

		Odvodenie kvality života na základe zdravotných stavov			
		Aktívna terapia		SOC	
	Týždeň	Respondéri	Non-respondéri	Respondéri	Non-respondéri
Rozhodovací strom	0. – 8.	Z	Z	Z	Z
	9. – 16.	R akt	NR akt	R SOC	NR SOC
	17. – 52.	R akt	NR SOC	R SOC	NR SOC
Markov model		R akt	NR SOC	R SOC	NR SOC

Z – začiatok sledovania, R akt – respondéri na aktívnej liečbe, NR akt – non-respondéri na aktívnej liečbe, R SOC – respondéri na štandardnej terapii, NR SOC – non-respondéri na aktívnej liečbe.

Hodnota kvality života v danom veku je vypočítaná na základe údajov z dotazníka EQ-5D-3L v kanadskej populácii s prihliadnutím na 51,1 % zastúpenie žien v štúdii JADE COMPARE. Výsledky nie sú upravené pre každý vek jednotlivo, ale súhrnne pre vekové skupiny 18 – 24; 25 – 44; 45 – 64; a 65 a viac rokov.

DR v modeli počíta s úpravou kvality života vzhľadom na vek. Na úpravu sa používa multiplikátor, ktorý je podielom hodnoty kvality života bežnej populácie v danom veku (vekovej skupine) a hodnoty kvality života v počiatočnom veku (vekovej skupine, kam spadá začiatok modelovania vo veku 38 rokov). V modelovaní je to oproti hodnote kvality života v danej vekovej skupine aplikované nasledovne:

- Pre vek 25 – 44 rokov násobok 1
- Pre vek 45 – 64 rokov násobok 0,96

- Pre vek nad 65 rokov násobok 0,95
- Zníženie kvality života v dôsledku výskytu nežiadúcich účinkov liekov nie je v modeli zahrnuté.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Utility nastavené DR nepovažujeme za vhodné z hľadiska použitej intervencie (voľba DUP namiesto ABRO) ani z hľadiska prístupu k terapii (monoterapia bez použitia topických liečiv). V modeli je možnosť nastaviť hodnoty utilít pochádzajúce zo štúdie JADE COMPARE, v ktorej boli ABRO aj DUP použité v kombinácii s TOP, pričom vypočítané a v modeli použité hodnoty utilít pre aktívnu liečbu berú do úvahy hodnoty z ramien pre ABRO 200 mg, ABRO 100 mg aj DUP (hodnoty na hárku „Utilities Inputs“). Prehľad týchto utilít uvádza *Tabuľka 13*. Zmena tohto nastavenia má zásadný vplyv na výsledok. Zmena navyšuje ICUR ABRO voči SOC o ■■■/1 QALY oproti základnému scenáru, ICUR ABRO voči DUP o ■■■/QALY a ICUR ABRO 200 voči BARI o ■■■/QALY.

Tabuľka 13: Prehľad kvality života pochádzajúci zo štúdie JADE COMPARE podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Na začiatku – východisková hodnota	0,7840
Respondér na aktívnej liečbe	0,9020
Non-respondér na aktívnej liečbe	0,8739
Respondér na SOC	0,8384
Non-respondér na SOC	0,8384

Zdroj: ekonomický model dodaný DR

- Vzhľadom na neakceptovanie času do nástupu liečebnej odpovede v 8. týždni (diskutované v časti 5.2.4), hodnoty utilít pre 0. – 16. týždeň ostávajú na začiatkovej úrovni.
- Predpoklady na odvodenie kvality života (*Tabuľka 12*) v týždni 17. – 52. v rozhodovacom strome a následne v MM akceptujeme, v týždni 0. – 16. sa použije predpoklad podľa týždňa 0. – 8.
- Úpravu kvality života vzhľadom na vek považujeme za žiaducu. Do modelu sme zapracovali úpravu pre každý vek jednotlivo. Za účelom odvodenia utilít v bežnej populácii podľa veku sme vychádzali z publikácie Ara, Brazier, 2010 [78]. V ekonomickom modeli na hárku „Engine“ v stĺpci „AR“ sme vypočítali kvalitu života v bežnej populácii v danom veku. V stĺpci „AS“ sa nachádza podiel kvality života v bežnej populácii pri aktuálnom veku v modeli a kvality života v bežnej populácii pri počiatkovej veku v modeli. Týmto spôsobom sme docielili zohľadnenie postupného poklesu kvality života pri narastajúcom veku pacientov. Táto úprava zvýšila ICUR ABRO voči SOC o 680 €/QALY, ICUR ABRO voči DUP o 936 €/QALY a ICUR ABRO voči BARI o 911 €/QALY oproti základnému scenáru.
- Nezahrnutie disutilít z dôvodu nežiadúcich účinkov do modelu akceptujeme vzhľadom na to, že hodnoty kvality života získané v štúdiách by už zníženie kvality života v dôsledku nežiadúcich účinkov mali reflektovať a tiež z dôvodu, že nežiadúce účinky hlásené v štúdiách boli zväčša mierneho stupňa.

5.2.7. Náklady

Celkové náklady sa skladajú z nákladov na lieky, nákladov na nežiadúce účinky a nákladov na zdravotnú starostlivosť. S nákladmi na podanie liečiv sa nepočíta, keďže pacienti ich užívajú samostatne. Všetci pacienti užívajú štandardnú liečbu, tieto náklady teda tiež nie sú zahrnuté do modelovania. Náklady na zdravotnú starostlivosť zahŕňajú náklady na monitoring pacienta a odvíjajú sa od zdravotného stavu pacienta (respondéri alebo non-respondéri na liečbu).

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky

DR pri nákladoch na lieky vychádza z požadovanej úhrady vo výške ■■■ za balenie Cibinqo 200 mg obsahujúce 28 tbl. Náklady na liečbu ABRO boli nastavené na ■■■ eur na deň, čo predstavuje ■■■ eur na mesiac. Za balenie Cibinqo 100 mg obsahujúce 28 tbl žiada DR úhradu vo výške ■■■, čo predstavuje v modeli ■■■ eur na deň a ■■■ eur na mesiac. Pri nákladoch na BARI a DUP vychádza DR z úhrad zdravotnej poisťovne podľa platného ZKL. Náklady na štandardnú liečbu (SOC) sú nulové.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Úhrady zdravotnej poisťovne sme overili v ZKL k 9/2022 [79] platnom v čase odpovede na Výzvu č. 1 od DR. Náklady sú vypočítané v súlade s návrhom dávkovania pre ABRO. Dávkovanie BARI je v súlade s SPC Olumiantu [39]. Pri DUP náklady zahŕňajú aj počiatočné podanie 2 dávok miesto jednej, čo je v súlade s SPC Dupixentu [37].

Náklady na SOC by sa premietali do všetkých intervencií vrátane SOC rovnako, pretože DR predpokladá, že ju užívajú aj pacienti, ktorí sú zároveň na aktívnej liečbe. S týmto predpokladom sa tiež stotožňuje, preto nulové náklady na SOC akceptujeme.

Náklady na nežiadúce účinky

Pri nežiadúcich účinkoch DR modeluje náklady na liečbu ako dodatočnú návštevu u dermatovenerológa (mimo pravidelnej zdravotnej starostlivosti).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, hoci sa s ním plne nestotožňujeme. Za relevantnejšie by sme považovali použitie nákladov na liečbu konkrétnych udalostí vrátane nákladov na lieky. Náklady na liečbu nežiadúcich účinkov majú však celkovo zanedbateľný vplyv na výsledok.

Náklady na zdravotnú starostlivosť

DR v ročných nákladoch na zdravotnú starostlivosť uvažuje o celkových nákladoch na respondéra vo výške 667,16 € a nákladoch na non-respondéra vo výške 1994,98 €. Zvýšené náklady na pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorí neodpovedajú na liečbu, vychádzajú z častejších návštev dermatológa, vyššej frekvencie laboratórnych a funkčných vyšetrení, potreby dodatočnej podpornej terapie (ako fototerapia, balneoterapia, kúpeľný pobyt) a väčšieho rizika hospitalizácie v dôsledku akútneho zhoršenia stavu. Dáta pochádzajú z analýzy údajov z vybraných dermatovenerologických pracovísk k aprílu 2022, predložené DR cez verejnú zónu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, napriek miere neistoty, vyplývajúcej zo skutočnosti, že dáta o frekvencii jednotlivých výkonov sú založené na prieskume u malej vzorky dermatovenerológov.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR žiada na Slovensku o kategorizáciu dvoch rôznych balení lieku Cibinqo, každé s obsahom 28 dávok štandardnej dávky liečiva. Zahrnutie nespotrebovanej časti balení sa nemodeluje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Predpokladáme, že po ukončení liečby z akéhokoľvek dôvodu ostáva v priemere polovica nespotrebovaného balenia daného lieku, ktorá už bola z VZP uhradená.
- Ku konečným nákladom sme prirátali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia (pre ABRO, DUP aj BARI na hárku „Engine“, bunka I22), čo predstavuje zahrnutie odpadu. Diskontáciu vo výpočte sme zohľadnili pomocou násobenia nákladov na polovicu balenia pomerom pôvodných diskontovaných

a nediskontovaných nákladov na daný liek a jeho podanie ((G16-I22)/G17). Zmena spôsobila zvýšenie ICUR ABRO voči DUP o 128 €/QALY, ICUR ABRO voči BARI o 31 €/QALY a ICUR ABRO voči SOC o 167 €/QALY.

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier, výsledok sa taktiež prepočítava cez makro. Pri zmenách je prepočet okamžitý, pri analýze citlivosti trvá niekoľko sekúnd. Model považujeme za štandardný. Niektoré možnosti voľby parametrov (dropdowns) boli v dodanom modeli vypnuté a časť kariet skrytá.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný po Výzve č. 1. upravený na populáciu zahŕňajúcu stredne ťažkú až ťažkú AD (všetci), bez obmedzenia predchádzajúceho užívania alebo neužívania systémovej terapie (všetci). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. ABRO 200 mg je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči DUP s ICUR ■■■-tisíc €/QALY, nákladovo neefektívny voči BARI s ICUR ■■■-tisíc €/QALY a nákladovo efektívny voči SOC s ICUR ■■■-tisíc €/QALY.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Baricitinib 4 mg	Štandardná liečba (SOC)
QALY				
Rozhodovací strom	■	■	■	■
Markovov model	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady				
Lieky	■	■	■	■
Podanie liekov	■	■	■	■
Nežiadúce účinky	■	■	■	■
Zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
Monitoring pacienta	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Abrocitinib 200 mg vs.				
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		■	■	■
Prahová hodnota – násobok *		■	■	■
Prahová hodnota - v eur *		■	■	■

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. Všetky zapracované úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2 a zhrnuté v modeli s vysvetlením na vytvorenom hárku „NIHO úpravy“. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme použili:

- Čas do nástupu liečebnej odpovede 16. týždeň pre všetky intervencie
- Upravenú klinickú účinnosť na základe výsledkov z NMA Silverberg et al., bez úpravy vzhľadom na vek
- Rovnakú mieru odpovede v 16. týždni pre ABRO a DUP

- Ročnú mieru ukončenia liečby v modeli na úrovni 5,1 % pre ABRO, DUP a BARI; ročnú mieru ukončenia liečby v rozhodovacom strome na úrovni 0 %
- Pokles miery odpovede v priebehu 5 rokov na hodnotu 3 % pre SOC
- Kvalitu života na základe štúdie JADE COMPARE
- Postupný pokles kvality života pri narastajúcom veku pacientov, vyjadrený pre každý vek jednotlivo
- Zahnutie odpadu v podobe nákladu na polovicu nespotrebovaného balenia

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky (Tabuľka 14), ABRO nie je voči žiadnemu z komparátorov nákladovo efektívnou terapiou. ABRO dosahuje ICUR voči DUP na úrovni **481,1-tisíc € / 1 QALY**. ABRO dosahuje ICUR voči BARI na úrovni **302,6-tisíc € / 1 QALY** a voči štandardnej liečbe na úrovni **208,2-tisíc € / 1 QALY**. Prahová hodnota vypočítaná podľa Vyhlášky 298/2022 Z. z. je na základe rozdielu získaného QALY oproti ABRO pre DUP na úrovni 33 725 €/QALY, pre BARI na úrovni 33 725 €/QALY a pre SOC na úrovni 50 587 €/QALY.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška ÚZP za jedno balenie Cibinqo v indikácii pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD maximálne vo výške ■■■ € čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 204,52 eur za Cibinqo 28 x 100 mg a zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1342,59 eur za Cibinqo 28 x 200 mg. Konštatujeme, že aj v prípade porovnania ABRO len voči štandardnej liečbe je potrebné poskytnúť zľavu v tejto výške, aby bol ABRO nákladovo efektívnou terapiou.

Tabuľka 14: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Baricitinib 4 mg	Štandardná liečba (SOC)
QALY				
Rozhodovací strom	■	■	■	■
Markovov model	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Náklady				
Lieky	■	■	■	■
Podanie liekov	■	■	■	■
Nežiadúce účinky	■	■	■	■
Zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
Monitoring pacienta	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■
Abrocitinib 200 mg vs.				
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		481 108 €	302 580 €	208 233 €
Prahová hodnota – násobok		2	2	3
Prahová hodnota - v eur		33 725	33 725	50 587

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

Vyjadrenie NIHO k návrhom MEA

DR vo FER predložil návrh zníženej neverejnej výšky ÚZP v sume ■■■ € za balenie Cibinqo 100 mg (28x100 mg), a ■■■ € za balenie Cibinqo 200 mg (28x200 mg). DR zároveň vo vyjadrení cez portál kategorizácie prejavil ochotu rokovať o podmienkach úhrady lieku. Predložená znížená výška úhrady vo FER ■■■ na splnenie nákladovej efektívnosti lieku Cibinqo v porovnaní s komparátormi v NIHO scenári.

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. 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.

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	

Výsledok je spojený s miernou neistotou, [REDACTED]. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR modeluje čas do nástupu liečebnej odpovede ABRO a BARI v 8. týždni priradením hodnôt utilít zo 16. týždňa. V prípade ABRO nie je rozdiel v odpovedi EASI-75 v 8. a 16. týždni štatisticky signifikantný, čím môžeme odpoveď považovať na porovnateľnú. V prípade BARI nepredložil DR dôkaz o skoršom nástupe účinku. V oboch prípadoch ale považujeme uvedený postup za neúmerne zvýhodňujúci dané terapie. Uprednostnili sme konzervatívny prístup modelovaním času do nástupu liečebnej odpovede pre všetky terapie 16 týždňov, čo pre ABRO predstavuje pozitívne riziko z pohľadu neistoty.
- Modelovanie zotrvania liečebnej odpovede v 52. týždni pre ABRO a BARI na základe dát zo 48. týždňa zo štúdie JADE COMPARE (JADE EXTEND) pre ABRO vnímame ako miernu neistotu.
- Modelovanie prechodu na SOC po neúčinnosti aktívnej liečby považujeme za neisté. Pacienti v reálnej klinickej praxi budú mať možnosť pred prechodom na SOC využiť aj iné formy systémovej liečby. Aj z tohto dôvodu sme upravili vyprchanie prínosu SOC na konečnú úroveň 3 %. Neistota plynúca z tohto nastavenia nebola touto úpravou plne odstránená.
- Náklady na zdravotnú starostlivosť sú vypočítané na základe prieskumu u malej vzorky dermatovenerológov, čo považujeme za neisté.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Nákladovú efektívnosť sme hodnotili pre celú populáciu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD vhodných na systémovú liečbu. Ako relevantné komparátory sme do hodnotenia zahrnuli DUP, BARI a SOC. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

ABRO preukázal klinický prínos voči SOC (+ [REDACTED] QALY) a voči BARI (+ [REDACTED] QALY), voči DUP je ABRO porovnateľnou liečbou (+ [REDACTED] QALY).

ABRO pri navrhovanej zľavenej úhrade nespĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. ABRO dosahuje ICUR voči SOC vo výške 208,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 50,6-tisíc €/QALY. ICUR ABRO voči DUP je 481,1-tisíc €/QALY s prahovou hodnotou 33,7-tisíc €/QALY a ICUR ABRO voči BARI je 302,6-tisíc €/QALY s prahovou hodnotou 33,7-tisíc €/QALY. Pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti môže byť maximálna úhrada z VZP vo výške [REDACTED] eur za balenie Cibinqo 28 x 100 mg alebo Cibinqo 28 x 200 mg. To predstavuje zľavu [REDACTED] % pre Cibinqo 28 x 100 mg a zľavu [REDACTED] % pre Cibinqo 28 x 200 mg oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 204,52 eur za Cibinqo 28 x 100 mg a 1342,59 eur za Cibinqo 28 x 200 mg.

Výsledok je spojený s miernou neistotou, [REDACTED].

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

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cibinqo v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad pri zohľadnení nákladov na nahrádzanú liečbu vo výške ■ mil. eur za predpokladu, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z (■■■■■■■■■■). Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhadu počtu pacientov z prevalencie a odhadu vývoja penetrácie lieku Cibinqo.

6.2. Základný scenár predložený DR

V predloženej analýze dopadu na rozpočet DR uvažuje o dvoch populáciách dospelých pacientov – so stredne ťažkou AD a s ťažkou AD. V populácii ťažkej AD uvažoval DR v prípade nezaradenia lieku Cibinqo do ZKL o komparátoroch CYSA a SOC, v populácii stredne ťažkej AD uvažuje o SOC. Po Výzve č.2 DR doplnil komparátory DUP a BARI pre populáciu ťažkej AD. Vzhľadom na nepreukázanie klinického prínosu ABRO voči CYSA sme navrhli úpravu indikačného obmedzenia (časť 3.2.4) a u pacientov s ťažkou AD v prípade nezaradenia lieku Cibinqo do ZKL považujeme za alternatívnu liečbu DUP, BARI a SOC.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v rámci roka, začiatok modelovania je v 12/2022. Modelovací cyklus má 28 dní, čo zodpovedá spotrebe 1 balenia lieku Cibinqo na pacienta v danom cykle. DR počíta s nákladmi na aktívnu liečbu, s nákladmi na SOC nepočíta, keďže aj pacienti na aktívnej liečbe používajú SOC. Za jednotkové náklady pre Cibinqo je uvažovaná úhrada, ktorú navrhuje DR (■■■■ €). Nižšie uvádzame ďalšie predpoklady, ktoré DR používa pri modelovaní:

- Podiel pacientov s liečebnou odpoveďou v 16. a 52. týždni vychádza z NMA Silverberg et al. a z prepočtu účinnosti na základe odpovede v štúdií JADE COMPARE pri jednotlivých subpopuláciách.
- Ročná miera ukončenia liečby je na úrovni 3,7 %.
- Odhadované počty liečených pacientov po zaradení do ZKL sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). DR v odpovedi na Výzvu č.2 vysvetlil spôsob, akým odhadol počet vhodných pacientov z celkového potenciálu pacientov. DR predpokladá, že z 2 725 pacientov vhodných na liečbu ťažkej AD bude v 2. roku tvoriť zastúpenie lieku Cibinqo 10 %, z čoho odhadol 276 pacientov liečených ABRO v roku 2024. Odhad pacientov so strednej ťažkou AD vychádza z podielu 3 % z celkovo vhodných 3 497 pacientov so strednej ťažkou AD v 3. roku, čo predstavuje 105 pacientov v roku 2025.
- V scenári bez zaradenia lieku Cibinqo do ZKL by podľa DR boli pacienti liečení CYSA (15 %), DUP (0 %) a BARI (0 %) a štandardnou liečbou, pri ktorej sa náklady nemodelujú.
- Predpokladaná spotreba balení Cibinqo 28 x 100 mg predstavuje 10 % zo spotreby Cibinqo 28 x 200 mg (Tabuľka 17).

Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie do ZKL k 12/2022)

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Ťažká AD						
Začínajúci liečbu	4	102	193	233	258	284
Pokračujúci v liečbe	-	4	83	225	387	557

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Spolu ťažká AD	4	106	276	458	645	841
Stredne ťažká AD						
Začínajúci liečbu	2	22	40	59	65	71
Pokračujúci v liečbe	-	2	18	56	86	127
Spolu stredne ťažká AD	2	24	58	105	151	198
Stredne ťažká a ťažká AD						
Začínajúci liečbu	6	124	233	292	323	355
Pokračujúci v liečbe	-	6	101	271	473	684
Spolu liečení pacienti	6	130	334	563	796	1 039

Zdroj: [4]

Tabuľka 17: Predpokladaná spotreba podľa DR po jednotlivých baleniach (zaradenie do ZKL k 12/2022)

Balenie	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Cibinqo 28 x 200 mg tbl flm	6	811	2 610	5 056	8 332	10 667
Cibinqo 28 x 100 mg tbl flm	1	82	261	506	834	1 067

Zdroj: [4]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR na základe dodaného modelu po Výzve č.2 sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18). DR predpokladá dopad na rozpočet v 1. – 3. roku zaradenia do ZKL na úrovni ■ mil. eur (Tabuľka 19). V posledný projektovaný rok 2027 by mal dopad dosiahnuť ■ mil. eur.

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zaradenie do ZKL k 12/2022

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Ťažká AD						
Náklady na abrocitinib	■	■	■	■	■	■
Náklady na CYSA/SOC	52 €	2 585 €	4 889 €	5 972 €	6 650 €	7 283 €
Náklady na DUP	■	■	■	■	■	■
Náklady na BARI	■	■	■	■	■	■
Dopad na rozpočet	■	■	■	■	■	■
Stredne ťažká AD						
Náklady na abrocitinib	■	■	■	■	■	■
Náklady na SOC	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Dopad na rozpočet	■	■	■	■	■	■
Stredne ťažká a ťažká AD						
Náklady na abrocitinib	■	■	■	■	■	■
Náklady na CYSA/SOC	52 €	2 585 €	4 889 €	5 972 €	6 650 €	7 283 €
Spolu dopad na rozpočet	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [4]

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL k 12/2022

	1.-12.mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Suma úhrad pri navrhovanej zľavnenej úhrade			
Ťažká AD	■	■	■
Stredne ťažká AD	■	■	■
Spolu suma úhrad	■	■	■
Suma úhrad pri navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni			

	1.-12.mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Ťažká AD	776 751 €	2 704 567 €	5 349 433 €
Stredne ťažká AD	179 802 €	566 439 €	1 163 363 €
Spolu suma úhrad	956 553 e	3 271 007 €	6 512 795 €

Zdroj: [4]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme niektoré predpoklady, ktoré používa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Celkový potenciál pacientov s AD vhodných na systémovú liečbu DR odvodil zo zberu údajov z klinickej praxe a odvíja sa z celkovo vyšetrených pacientov s AD v roku 2020. Celkový potenciál podľa DR predstavuje 6 222 pacientov, z toho 2725 pacientov s ťažkou AD a 3497 pacientov so stredne ťažkou AD. Uvedený predpoklad akceptujeme. Odborník B aj C sa zhodli, že na liečbu budú vhodní takmer všetci pacienti s ťažkou AD a časť pacientov so stredne ťažkou AD. Odborník B odhadol počet vhodných pacientov na približne 7000, Odborník C by mal vo svojej ambulancii 3 pacientov.
- V scenári bez zaradenia lieku Cibinqo do ZKL by bolo podľa DR liečených 15 % pacientov CYSA, 0 % pacientov DUP a 0 % pacientov BARI. Tento odhad považujeme za nereálny. DR uvádza, že na základe spotrebovaných balení sa ročne lieči CYSA s diagnózou AD približne 350-450 pacientov, čo predstavuje približne 15 % z pacientov s ťažkou AD. Pri DUP (zaradenie do ZKL k 7/2021) a BARI (zaradenie do ZKL k 8/2022) je aktuálne zastúpenie pod 10 % zo všetkých vhodných pacientov, pričom dané liečivá v dôsledku nedostatku času ešte nestihli plnohodnotne vstúpiť do systému a reportované počty pacientov liečených DUP nepredstavujú plný potenciál pokrytia.
- V protiklade k predchádzajúcemu bodu uviedol DR v odpovedi na Výzvu č. 2 odhad zastúpenia kľúčových liekov v horizonte 2 rokov určených na liečbu ťažkej AD na úrovni 60 % pre CYSA, 10 % pre ABRO, 10 % pre DUP, 5 % pre BARI a 15 % pre UPA. V odhade chýba zastúpenie pre SOC, na druhej strane liek Rinvoq (UPA) aktuálne v indikácii AD nie je hrazený z VZP, hoci v tejto veci prebieha konanie. NICE v konaní TA814 odhadol zastúpenie v 5. roku nasledovne: SOC 25 %, DUP 40 %, BARI 7,5 %, ABRO 10 %, UPA 10 %, tralokinumab 7,5 % [80].
- Vzhľadom na to, že navrhnuté indikačné obmedzenie NIHO počíta s použitím ABRO v populácii pacientov s ťažkou AD až po neúčinnosti alebo nevhodnosti CYSA, v prípade nezaradenia lieku Cibinqo do ZKL by boli podľa aktuálneho stavu alternatívnou SOC, BARI a DUP. Pre nemožnosť presnejšieho odhadu predpokladáme pre tieto komparátory rovnakú mieru zastúpenia na úrovni 33,3 %. Na základe indikačného obmedzenia BARI a DUP považujeme pre pacientov so stredne ťažkou AD za nahrádzanú liečbu len SOC. S nákladmi na SOC sa neuvažuje, pretože v praxi ju používajú aj pacienti na systémovej liečbe.
- Zaradenie do ZKL predpokladáme k 1.3.2023.
- V predpokladanom počte pacientov liečených liekom Cibinqo vychádza DR z penetrácie 10 % pri ťažkej AD pre rok 2024. Výpočet neakceptujeme. V prípade ťažkej AD môžeme uvažovať o populácii pacientov, ktorí nie sú vhodní alebo im zlyhala systémová liečba CYSA. Z predpokladaného počtu všetkých pacientov s ťažkou AD (2725) sme odrátali pacientov liečených CYSA (15 %, t.j. 409). Títo pacienti (2316) by sa pri predpoklade rovnomerného zastúpenia ABRO, DUP, BARI a SOC rozdelili do skupín po 25 % (579). Odhadnuté počty pacientov začínajúcich liečbu s dosiahnutím penetrácie 25 % v piatom roku od zaradenia do ZKL, t.j. súčet nových pacientov za 5 rokov (578) na úrovni 25 % z 2316, uvádzame v tabuľke (Tabuľka 20). Obdobný postup použil NICE v konaní TA814, kedy z celkovej populácie pacientov s AD, zistených na základe prevalencie (4,3 %), zohľadnil len pacientov so stredne ťažkou a ťažkou AD (7 %), ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu (60 %) a v minulosti im zlyhala systémová liečba (53 %). Konečná penetrácia (10 %) z tohto počtu bola dosiahnutá v 5. roku [80].

Tabuľka 20: Odhad pacientov v skupine s ťažkou AD po zlyhaní systémovej liečby začínajúcich liečbu podľa NIHO, pri predpoklade zaradenia lieku Cibinqo do ZKL k 3/2023

	2023	2024	2025	2026	2027
Zastúpenie na trhu pre ABRO	4 %	9 %	14 %	19 %	25 %
Počet začínajúcich pacientov s ťažkou AD	87	116	120	125	130

- V predpokladanom počte pacientov liečených liekom Cibinqo vychádza DR z penetrácie 3 % pri stredne ťažkej AD pre rok 2025. Pri populácii pacientov so stredne ťažkou AD akceptujeme odhad DR o penetrácii na konečnej úrovni 5,7 % (198/3497) v 5. roku, túto penetráciu ale predpokladáme súhrnne pre začínajúcich pacientov ako v bode vyššie a v konaní NICE TA814. Počet začínajúcich pacientov v jednotlivých rokoch sme upravili, ako je uvedené v tabuľke (Tabuľka 21).

Tabuľka 21: Odhad pacientov v skupine so stredne ťažkou AD začínajúcich liečbu podľa NIHO, pri predpoklade zaradenia lieku Cibinqo do ZKL k 3/2023

	2023	2024	2025	2026	2027
Zastúpenie na trhu pre ABRO	1,3 %	1,9 %	3,0 %	4,3 %	5,7 %
Počet začínajúcich pacientov so stredne ťažkou AD	30	35	40	45	49

- DR v modeli používa liečebnú odpoveď v 16. týždni vychádzajúcu z NMA Silverberg et al., prepočítanú pomocou miery liečebnej odpovede zo štúdie JADE COMPARE a JADE TEEN na populáciu vo veku ≥ 18 rokov. Konštatujeme, že DR vychádza z nesprávneho predpokladu, že v NMA Silverberg et al. je použitá populácia vo veku ≥ 12 rokov (diskutované v časti 5.2.4). Ďalej konštatujeme, že pre populáciu stredne ťažkej AD v 16. týždni používa DR odpoveď zodpovedajúcu odpovedi pre celú populáciu stredne ťažkej a ťažkej AD. DR cez neverejnú zónu dodal výsledky zo štúdie JADE COMPARE pre jednotlivé subpopulácie. Klinickú účinnosť pre subpopuláciu ťažkej AD po systémovej liečbe a subpopuláciu stredne ťažkej AD sme vypočítali z klinickej účinnosti ABRO pre ukazovateľ EASI-75 z NMA Silverberg et al. Na výpočet sme použili vzorec $x = A * (B/C)$, kde A predstavuje klinickú účinnosť z NMA Silverberg et al. pre celú populáciu so stredne ťažkou a ťažkou AD, B predstavuje klinickú účinnosť zo štúdie JADE COMPARE pre danú subpopuláciu a C predstavuje klinickú účinnosť zo štúdie JADE COMPARE pre celú populáciu so stredne ťažkou a ťažkou AD. Tieto výsledky sme použili a odpoveď v 16. týždni sme upravili. Miera odpovede na SOC a CYSA do výpočtu nevstupuje, takže liečebnú odpoveď pre tieto intervencie nie je potrebné upravovať.
- Mieru liečebnej odpovede v 52. týždni napriek neistote akceptujeme, ako bolo diskutované v časti 5.2.4.
- Ročnú mieru ukončenia liečby na úrovni 3,7 % neakceptujeme a upravili sme ju na úroveň 5,1 %, ako bolo už diskutované v časti 5.2.4.
- Uvedené predpoklady sme zapracovali do modelu dopadu na rozpočet a výsledky uvádzame nižšie.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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. (úhrada ■■■ za balenie Cibinqo) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cibinqo v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur. Čistý dopad na rozpočet pri zohľadnení nákladov na nahrádzanú liečbu odhadujeme vo výške ■■■ v tretí rok a vo výške ■■■ v roku 2027. Odhad je spojený s veľkou neistotou v dôsledku nejistej výšky penetrácie lieku Cibinqo.

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie do ZKL k 03/2023

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	117	151	160	170	179
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	0	87	183	279	377
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	117	238	343	449	556
Predpokladaná spotreba balení Cibinqo 28 x 200 mg	602	1 873	3 125	4 393	5 674
Predpokladaná spotreba balení Cibinqo 28 x 100 mg	61	188	313	440	568

	2023	2024	2025	2026	2027
Náklady na Cibinqo pri navrhovanej neverejnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na Cibinqo pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (mix SOC, BARI, DUP)	237 191 €	756 689 €	1 266 218 €	1 770 541 €	2 272 354 €
Spolu čistý dopad pri navrhovanej neverejnej úhrade	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL k 3/2023

	1.-12.mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Náklady na Cibinqo pri navrhovanej neverejnej úhrade	■	■	■
Náklady na Cibinqo pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (mix SOC, BARI, DUP)	319 543 €	836 092 €	1 343 926 €
Spolu čistý dopad pri navrhovanej neverejnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú na prínos ABRO v parametri EASI-75 v porovnaní s BARI a SOC, prínos v porovnaní s DUP nebol štatisticky signifikantný. Oproti DUP má ABRO rýchlejší nástup účinku v zmierňovaní svrbenia, po 16. týždni sú ale terapie porovnateľné. Výhodou ABRO oproti DUP môže byť pre niektorých pacientov perorálne podávanie ABRO. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie lieku Cibinqo. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci nešpecifikovali výzvy pre profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a tradičné role poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v súvislosti so zavedením lieku Cibinqo do praxe. Odborník A uviedol, že príchod JAK inhibítorov s rýchlym nástupom účinku a relatívne dobrou bezpečnosťou bude veľkým prínosom. Aktuálne je už

kategorizovaný JAK inhibítor BARI. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovanie lieku Cibinqo na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Cibinqo sa podáva perorálne vo forme tabliet, pacient užíva liek samostatne. Hradenie liečby si vyžaduje monitorovanie a vyhodnocovanie úspešnosti terapie v pravidelných intervaloch, čo ale predstavuje pre odborníkov a pacientov podobnú záťaž ako pri už kategorizovaných liekoch Olumiant a Dupixent.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Návrh indikačného obmedzenia od DR počíta s možnosťou predpisovanie lieku Cibinqo dermatovenerológom alebo alergológom. Hradenie liečby by malo podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Oslovení odborníci sa zhodli, že Cibinqo by ma predpisovať dermatovenerológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie patientskej organizácie „Eczema Outreach Support“ (EOS), ktorej vyjadrenie bolo použité v hodnotení NICE TA814 [67, s. 1444]. Organizácia uviedla, že opýtaní pacienti od nových technológií na liečbu AD očakávajú okrem zlepšenia stavu ochorenia napríklad aj prínos z pohľadu psychického zdravia, spánku, zmiernenie svrbenia, zníženie rizika infekcií kože ale aj zlepšenie intímnych vzťahov. Pri ABRO pacienti oceňujú orálne podávanie, ktoré je lepšou voľbou pre pacientov, ktorí majú s injekčným podaním problém.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci sa zhodli, že dlhodobo bol pre pacientov liekom voľby iba CYSA. Z nových liečiv majú pacienti od leta 2021 dostupný DUP a od augusta 2022 BARI po zlyhaní alebo nevhodnosti liečby CYSA. Pacienti sa pre EOS vyjadrili, že pandemické opatrenia zhoršili prístup k zdravotnej starostlivosti, napríklad v dôsledku nemožnosti osobných návštev lekárov. Lekári nemajú všade dostatočné kapacity na pravidelné monitorovanie pacientov. V závislosti od lekára sa môže líšiť postup liečby toho istého pacienta.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu lieku Cibinqo na prácu a každodenný život. Z dôvodu rýchlejšieho nástupu účinku proti svrbeniu očakávame prínos v porovnaní s komparátormi.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na nezapojenie sa pacientov na Slovensku do hodnotenia lieku Cibinqo, pre túto otázku nemáme odpoveď.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Cibinqo je určený pre dospelých pacientov. Odporúčaná začiatková denná dávka pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov je 100 mg. Cibinqo je kontraindikovaný počas tehotenstva a dojčenia. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, by mali používať účinnú formu antikoncepcie počas a ešte najmenej jeden mesiac po liečbe Cibinqom. Ak sa u pacienta vyskytne závažná infekcia sepsa alebo oportúnna infekcia, musí sa zvážiť prerušenie podávania, kým sa infekcia

nedostane pod kontrolu. ABRO sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov liečených silnými inhibítormi CYP2C19 a stredne silnými inhibítormi CYP2C9 sa má odporúčaná dávka znížiť o polovicu. Neodporúča sa súbežná liečba so stredne silnými a silnými induktormi CYP2C19 a CYP2C29. Pacienti so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek vyžadujú úpravu dávkovania. ABRO je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene [33].

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 pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
 Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
 Autori: Mgr. Nina Kráľovič

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár
 Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
 Odborník B: [REDACTED]
 Odborník C: [REDACTED]

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Kráľovič N., Palenčár, M. Kozák, D.; Liečivo abrocitinib (Cibinqo) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 11; 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 patientských združení boli vyhodnotené na základe odpovedí 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). 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] Weston W L, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, 20222. Dostupné 5.9.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [2] Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 May;105(5):860-76. doi: 10.1067/mai.2000.106484. PMID: 10808164.
- [3] Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015 Jul;70(7):836-45. doi: 10.1111/all.12619. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25832131.
- [4] Držiteľ registrácie: Farmako-ekonomický rozbor lieku Cibinqo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 22658, 22659 – typ A1N – Cibinqo (abrocitinib). Dostupné 20.7.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25658> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25659> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [5] NCZI, 2020. Ročný výkaz o činnosti dermatovenerologickej ambulancie A (MZ SR) 9-01 za roky 2013- 2020. Dostupné 20.7.2022 z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Dermatovenerologia/Pages/default.aspx
- [6] Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510. PMID: 32412646.
- [7] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, Margolis DJ, de Bruin-Weller M, Eckert L. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29319189.
- [8] Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM, Grayson MH, Margolis DJ, Mitchell L, Silverberg JI, Schwartz L, Simpson EL, Ong PY. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar;139(3):583-590. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389491.
- [9] Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:11-19. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_2. PMID: 29063427.
- [10] Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):15-26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27417220; PMCID: PMC5216178.
- [11] O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy*. 2010 Jul;40(7):965-72. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03522.x. PMID: 20642575.
- [12] Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018 Jun;26(6):484-497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29233606.
- [13] Robison RG, Singh AM. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):35-39. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.006. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30501976; PMCID: PMC6312729.
- [14] Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):226-32. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.031. Epub 2006 May 2. PMID: 16815160.
- [15] Silverwood RJ, Mansfield KE, Mulick A, Wong AYS, Schmidt SAJ, Roberts A, Smeeth L, Abuabara K, Langan SM. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population-based cohort study, 1998-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May;147(5):1753-1763. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.001. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516523; PMCID: PMC8098860.
- [16] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, Vestergaard C, Seneschal J, Werfel T, Cork MJ, Kunz B, Fölster-Holst R, Trzeciak M, Darsow U, Szalai Z, Deleuran M, von Kobyletzki L, Barbarot S, Heratizadeh A, Gieler U, Hijnen DJ, Weidinger S, De Raeve L, Svensson Å, Simon D, Stalder JF, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717-2744. doi: 10.1111/jdv.16892. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33205485.
- [17] Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1488-1500. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.007. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321263; PMCID: PMC9026738.

- [18] Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):402-410. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30365995.
- [19] Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):668-71. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.003. PMID: 21684588; PMCID: PMC3164894.
- [20] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* Suppl 1980; 92: 44–47.
- [21] Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149-155. doi: 10.1159/000323308. Epub 2011 May 12. PMID: 21576955.
- [22] Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032. PMID: 30612663.
- [23] Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, Dohil M, Apfelbacher C, Singh JA, Chalmers J, Williams HC; HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):800-7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.043. PMID: 25282560.
- [24] Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353-7. doi: 10.1111/bjd.13662. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25580670.
- [25] Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1326-32. doi: 10.1111/bjd.12590. PMID: 24024631; PMCID: PMC3920642.
- [26] Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M, Chernyshov P, von Kobyletzki L, Heratizadeh A, Marcoux D, Aoki V, Zaniboni MC, Stalder JF, Eichenfield LF. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):787-796. doi: 10.1111/jdv.16916. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33090558.
- [27] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, Brough HA, Calzavara Pinton P, Christen-Zäch S, Deleuran M, Dittmann M, Dressler C, Fink-Wagner AH, Fosse N, Gáspár K, Gerbens L, Gieler U, Girolomoni G, Gregoriou S, Mortz CG, Nast A, Nygaard U, Redding M, Rehder EM, Ring J, Rossi M, Serra-Baldrich E, Simon D, Szalai ZZ, Szepietowski JC, Torrelo A, Werfel T, Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. PMID: 35980214.
- [28] Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing Additives for Atopic Dermatitis - A Systematic Review. *Dermatitis*. 2019 May/Jun;30(3):191-197. doi: 10.1097/DER.0000000000000459. PMID: 31094942.
- [29] National Eczema Association, 2021. Steps to Soak and Seal. Dostupné 22.7.2022 z: https://nationaleczema.org/wp-content/uploads/2018/03/FactSheet_SoakSeal_FINAL.pdf
- [30] Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, Lodén M, Wirén K, Grände M, Skare P, Svensson Å. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):587-92. doi: 10.2340/00015555-2051. PMID: 25594845.
- [31] Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):455-61. doi: 10.2340/00015555-1360. PMID: 22773026.
- [32] Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 22;1(1):CD012167. doi: 10.1002/14651858.CD012167.pub2. PMID: 30666626; PMCID: PMC6360926.
- [33] EMA. SPC lieku Cibinqo (abrocitinib). Dostupné 25.7.2022 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_sk.pdf
- [34] Štátny ústav kontroly liečiv. Súhrn charakteristických vlastností lieku Sandimmun Neoral. Dostupné 28.7.2022 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=666013&dok_sec=9f4cb8cd47e29281ef773f1ecc50f891
- [35] Štátny ústav kontroly liečiv. Súhrn charakteristických vlastností lieku EQUORAL. Dostupné 28.7.2022 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=612215&dok_sec=ec04a6685ae0d51367df406697b0d1c0

- [36] Štátny ústav kontroly liečiv. Súhrn charakteristických vlastností lieku Ciclosporin Mylan. Dostupné 28.7.2022 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=715717&dok_sec=5a43e7263ad826699a6b9f3c1b2f42f5
- [37] EMA. SPC lieku Dupixent (dupilumab). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
- [38] Ministerstvo zdravotníctva SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. ID 22622 – typ ZM – Olumiant (baricitinib). Dostupné 25.7.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22622>
- [39] EMA. Prehľad o lieku Olumiant (baricitinib). Dostupné 25.7.2022 z. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/olumiant-epar-medicine-overview_en-0.pdf
- [40] Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2022 – 31.8.2022 Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>
- [41] Ministerstvo zdravotníctva SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. ID 25950 – typ ZM – Rinvoq (upadacitinib). Dostupné 25.7.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/25950>
- [42] EMA. Prehľad o lieku Rinvoq (upadacitinib). Dostupné 28.9.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en-0.pdf
- [43] EMA. Cibinqo: Authorisation details. Dostupné 25.7.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>
- [44] National Institute for Health and Care Excellence, 2022: Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Dostupné 28.7.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10856/documents/final-appraisal-determination-document>
- [45] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Správní řízení, spisová značka: suksl345439/2021. Dostupné 29.7.2022 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>
- [46] Pfizer, 2019. Protocol, study PF-04965842. Dostupné 3.8.2022 z: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/70/NCT03720470/Prot_000.pdf
- [47] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
- [48] Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, Hong HC, Katoh N, Valenzuela F, DiBonaventura M, Bratt TA, Zhang F, Clibborn C, Rojo R, Valdez H, Kerkmann U. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. Lancet. 2022 Jul 23;400(10348):273-282. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01199-0. PMID: 35871814. Plná verzia predložená DR na základe Žiadosti o súčinnosť č.1.
- [49] Reich K, Valenzuela F, Chih-ho Hong H. et al. Onset and Depth of Response With Abrocitinib Versus Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Phase 3b JADE DARE Clinical Trial. Presented at the 3rd Annual RAD Virtual Conference; December 11-13, 2021. Predložené DR prostredníctvom verejnej zóny. Konferenčný príspevok č. 681, dostupné 17.8.2022 z: <https://revolutionizingad.com/conference/december-2021-abstracts>
- [50] ClinicalTrials.gov. Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy (JADE Compare). Dostupné 3.8.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03720470>
- [51] ClinicalTrials.gov. Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy. Dostupné 3.8.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345367>
- [52] Simpson EL, Reich K, Silverberg JI, Nasir A, Criado PR, Biswas P, Koppensteiner H, Fan D, Rojo R, Farooqui S. Protocol for an Ongoing Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study Investigating the Long-Term Safety and Efficacy of Abrocitinib in Adults and Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (JADE EXTEND). Presented at the 3rd Annual RAD Virtual Conference; December 11-13, 2021. Konferenčný príspevok č. 659, dostupné 17.8.2022 z: <https://revolutionizingad.com/conference/december-2021-abstracts>
- [53] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7. PMID: 32711801.

- [54] Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863-873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406. PMID: 32492087; PMCID: PMC7271424.
- [55] Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Lebwohl MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416294.
- [56] Reich K, Silverberg JI, Papp K, Deleuran M, Katoh N, Strober B, Beck LA, De Bruin-Weller M, Werfel T, Yhang F, Biswas P, DiBonaventura M, Chan GL, Farooqui SA, Kerkmann U, Clibborn C. Long-Term Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Abrocitinib: A Phase 3 Extension Study (JADE EXTEND). Presented at the RAD Virtual Conference; June 13, 2021. Predložené DR prostredníctvom neverejnej zóny. Konferenčný príspevok č. 523, dostupné 17.8.2022 z: <https://revolutionizingad.com/education-resources/june-2021-abstracts>
- [57] Arderm-Jones M, Ameen M, De Bruin-Weller M, Simpson E, Sin Chiu W, Biswas P, Chan G, Koulias Ch, Weidinger S. Long-Term Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Had Failed or Were Intolerant to Oral Non-Steroidal Immunosuppressants: Pooled Analysis of JADE Clinical Trials. Presented at the 3rd Annual RAD Virtual Conference; December 11-13, 2021. Konferenčný príspevok č. 642, dostupné 17.8.2022 z: <https://revolutionizingad.com/conference/december-2021-abstracts>
- [58] M. Makris, S. Gregoriou, C. Koulias; F. Zhang; C. Clibborn; D. Myers; J. Thyssen: Abrocitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Not Responding Adequately to Dupilumab Treatment: An Analysis of Patient-Reported Outcomes in JADE EXTEND. EAACI HYBRID CONGRESS 2022, 01-03 JULY 2022. Prednáška č. 001449, dostupné 17.8.2022 z: <https://eaaci2022.process.y-congress.com/ScientificProcess/Data/67/256/Abstracts/a4b032d87c5d55320469d5ea85f536cf.html>
- [59] Cork MJ, Papp KA, Deleuran M, Pink AE, Reich K, Biswas P, Chan G, Feeney C, Chiu WS, Randall RM. P82: Long-term efficacy of abrocitinib after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis (abstract). 102nd Annual Meeting of the British Association of Dermatologists, 05-07 July 2022. <https://doi.org/10.1111/bjd.21204>
- [60] Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, Zhang F, Chan GL, Cameron MC, Yin NC. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug;87(2):351-358. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.009. Epub 2022 Apr 16. PMID: 35439608
- [61] ClinicalTrials.gov. Study of Methotrexate Efficacy Versus Cyclosporine in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients (METHODA). Dostupné 17.8.2022 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809172>
- [62] Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, Ferrier Le Bouedec MC, Cambazard F, Bottiglioli D, Grande S, Dahel K, Bérard F, Rabilloud M, Mercier C, Nicolas JF. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):562-569.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.007. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28967549.
- [63] Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, Cameron MC, Myers DE, Clibborn C, DiBonaventura M. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Sep;35(9):1797-1810. doi: 10.1111/jdv.17351. Epub 2021 Jun 12. PMID: 33991374; PMCID: PMC8453983.
- [64] Pereyra-Rodríguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, Armario-Hita JC. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2021 Sep 6;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927. PMID: 34575076; PMCID: PMC8470048.
- [65] Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, Egeberg A, Valdez H, Zhang M, Farooqui SA, Romero W, Thorpe AJ, Rojo R, Johnson S. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Sep;22(5):693-707. doi: 10.1007/s40257-021-00618-3. Epub 2021 Aug 18. Erratum in: *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov;22(6):905. PMID: 34406619; PMCID: PMC8370859.
- [66] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022. IQWiG Berichte Nr. 1330: Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß Do ssierbewertung § 35a SGB V. Dostupné 18.8.2022 z: https://www.iqwig.de/download/a22-06_abrocitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
- [67] National Institute for Health and Care Excellence, 2022: Multiple Technology Appraisal. Upadacitinib, abrocitinib and tralokinumab for dermatitis [ID3960] Committee papers. Dostupné 9.8.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11186337133>
- [68] 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.

[69] Ministerstvo zdravotníctva SR . Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. ID 18856 – typ A1N – Dupixent (dupilumab). Dostupné 14.10.2022 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/18856>

[70] de Bruin-Weller M, Thači D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29193016.

[71] Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, de la Peña A, Nunes FP, Janes J, Gamalo M, Donley D, Paik J, DeLozier AM, Nickoloff BJ, Simpson EL. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. J Am Acad Dermatol. 2019 Apr;80(4):913-921.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29410014.

[72] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, Murrell DF, Alexis A, Lindsey L, Ahmad F, Piketty C, Clucas A. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan;145(1):173-182. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.013. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449914.

[73] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, Owen R, Putnam W, Castro M, DeBusk K, Lin CY, Voulgari A, Yen K, Omachi TA. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol. 2018 May;78(5):863-871.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29353026.

[74] Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, Moate R, van der Merwe R. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):135-141. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.029. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906525.

[75] National Institute for Health and Care Excellence, 2018: Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] Committee Papers. Dostupné 19.10.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers>

[76] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1. Epub 2017 May 4. PMID: 28478972.

[77] Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, Kaszuba A, Kolodnick J, Yang FE, Gamalo M, Brinker DR, DeLozier AM, Janes JM, Nunes FP, Thyssen JP, Simpson EL. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1333-1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260. PMID: 33001140; PMCID: PMC7527941.

[78] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

[79] Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2022 – 30.9.2022 Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202209>

[80] National Institute for Health and Care Excellence, 2022: Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. Resource impact template. Dostupné 16.11.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/resource-impact-template-excel-11187929917>
Resource impact report. Dostupné 16.11.2022 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/resource-impact-report-pdf-11187928621>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo abrocitinib (liek Cibinqo) na liečbu stredne ťažkej a ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých

Vstup odborníka B

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:

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

O Vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Prednosta
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte)
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. IGA, EASI skóre, PP-NRS, SCORAD 2. IGA 0/1, EASI 75, PP-NRS4, SCORAD-75 3. Očakávam významný klinický prínos hodnoteného liečiva v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti, ktorým je cyklosporín A. Z klinických štúdií sú dostupné údaje aj o superiorite v porovnaní s dupilumabom pre viaceré klinické ukazovatele (JADE Compare, JADE Dare). Liek dosiahol klinicky významný prínos aj v monoterapii, bez potreby ďalšej sprievodnej liečby, čo má význam z pohľadu bezpečnosti a znášanlivosti liečby. Nástup účinku je rýchly, významné zmiernenie svrbenia sa dosiaholo s dávkou 200 mg už po 2 týždňoch. Podáva sa perorálne na rozdiel od

	dupilumabu so subkutánnym podaním. Má dostupné aj dlhodobé údaje, ktoré naznačujú pretrvávajúce dosiahnuté odpovedí dlhodobo.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Na liečbu budú vhodní takmer všetci pacienti s ťažkou AD, buď po liečbe cyklosporínom, alebo aj bez predchádzajúcej liečby cyklosporínom. Časť pacientov so stredne ťažkou AD môže tiež potrebovať systémovú liečbu, pre nich by tiež bolo liečivo vhodné. Odhadovaný počet vhodných pacientov je cca 7000. 2. Nepredpokladáme špecifické podskupiny pacientov, vo všeobecnosti to budú pacienti najmä s ťažkou, prípadne stredne ťažkou AD, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nepoužívame hodnotené liečivo nad rámec SPC.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Na základe klinického obrazu (kritériá Hannifina a Rajku). V prípade potreby sa dopĺňajú laboratórne vyšetrenia. 2. Cyklosporín a dupilumab. 3. ŠDTP sa pripravujú. Aktuálne sa postupuje podľa odporúčaní európskej dermatovenerologickej spoločnosti EADV. 4. Iná systémová liečba.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Liečbu si podáva pacient sám, po predpísaní dermatológom. To platí aj pre komparátorov.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Na liečbu pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, je dostupný len cyklosporín. Na liečbu pacientov s nedostatočnou odpoveďou/intoleranciou na cyklosporín len dupilumab. V auguste tohto roka pribudla možnosť liečby baricitinibom v prípade zlyhania cyklosporínu.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Zavedenie lieku Cibinqo do klinickej praxe nepredstavuje výzvu pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, pre ich etické presvedčenie ani ich tradičné role.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Dermatológ, v prípade pacientov s ťažkou a niektorých so stredne ťažkou AD, ktorí zlyhajú na lokálnej liečbe.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Bez odpovede
Hlavná správa	
1. Na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD, ktorým nestačí lokálna terapia a potrebujú na dosiahnutie kontroly ochorenia systémovú liečbu, sú v súčasnosti dostupné 3 lieky: cyklosporín a z nových terapií dupilumab a baricitinib. 2. Liečba cyklosporínom je limitovaná jeho nežiaducimi účinkami a podľa SPC sa môže podávať maximálne 2 roky.	

3. Časť pacientov nedostatočne odpovedá na uvedené terapie a časť pacientov, ktorí najskôr dosiahnu odpoveď, ju po čase stratí. 4. Hodnotenú liečivo má preukázaný významný klinický prínos pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou AD, ktorí potrebujú systémovú liečbu, vo vyššej dávke má preukázanú vyššiu účinnosť ako dupilumab a má akceptovateľný bezpečnostný profil. 5. Hodnotenú liečivo bude významným klinickým prínosom pre zdravotnú starostlivosť o pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, pre ktorých sú možnosti dostupnej liečby v súčasnosti stále obmedzené.
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup odborníka C

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Vedúci lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vypíšte NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Hodnotenie EASI, SORAD systémom, IGA, PP-NRS, 2. IGA 0/1, EASI 75, PP-NRS4, SCORAD-75 3. Áno, významný klinický prínos liečiva v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti. Liek je vhodný ako monoterapia. Nástup účinku je rýchly, významné ovplyvnenie pruritu nastáva už po 2 týždňoch. Podáva sa perorálne, Sú údaje, ktoré naznačujú pretrvávanie dosiahnutých odpovedí aj na dlhšie obdobie..
A0023	1. Na liečbu budú vhodní takmer všetci pacienti s ťažkou AD, buď po liečbe cyklosporínom, alebo aj bez predchádzajúcej liečby cyklosporínom. Časť pacientov so stredne ťažkou AD môže tiež

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.	potrebovať systémovú liečbu, pre nich by tiež bolo liečivo vhodné. Odhadovaný počet vhodných pacientov je dosť ťažko, ak porovnáam, že ja by som mal v ambulancii cca 3 pacientov, potom x počet ambulancií cca 300 na Slovensku. 2. Nie nepredpokladám.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie my nepoužívame, ale sú údaje aj o iných dg.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Klinické prejavy na koži, biochemické vyšetrenie, veľké a malé znaky potrebné pre diagnózu. 2. Cyklosporín a dupilumab 3. ŠDTP sa pripravujú. Používame odporúčania EADV. 4. Lokálna liečba.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Odborný lekár dermatovenerológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Všetci pac. majú v súčasnosti k dispozícii len jeden typ celkovej liečby cyklosporín A. Po jej neúspechu máme možnosť liečiť dupilumabom, alebo baricitinibom.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Dermatovenerológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<i>Bez odpovede</i>
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Uvedený liek bude určite klinickým prínosom pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, pre ktorých sú možnosti dostupnej liečby v súčasnosti stále obmedzené. • Postupne sa zavádzajú do liečby nové molekuly čo predstavuje zlepšenie starostlivosti o pac. S dg. AD	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Prosím, vezmite na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníka:

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

O Vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Primár oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	v 3 štúdiách predmetného lieku – B7451029 (JADE COMPARE) , B7451015 (JADE EXTEND), B7451050 (JADE DARE).
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Minimálne 50 % zlepšenie ekzému a významná redukcia svrbenia 2. Redukcia svrbenia už po pár dňoch a takmer čistá koža po 12-16 týždňoch 3. Určite áno, najmä v dávke 200 mg/deň (vlastná skúsenosť z klinických štúdií)
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím	1. Bez odpovede 2. Pacienti s významným svrbením. Pacienti s rozsiahlym kožným nálezom. Pacienti, ktorí majú súčasne aj alopeciu.

napište ktoré.	
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Alopecia areata
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Klinickým obrazom. *Závažnosť sa definuje pomocou skóre SCORAD alebo EASI a perzistentnosti/rekurencie ekzému. V prípade potreby a pri sporných prípadoch sa dopĺňajú laboratórne vyšetrenia ako celkové IgE, atopický blok, ECP.* 2. Equoral, Dupixent 3. Nie 4. V úvode asi celkové KS, potom podľa toho, čo v minulosti zlyhalo a prečo
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátorov a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Ide o tablety, takže liek užíva pacient sám doma 1x denne. Predpisuje dermatológ, ktorý má skúsenosti s touto liečbou.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, nakoľko do leta 2021 nebolo okrem Equoralu nič na liečbu atopickej dermatitídy. Od leta 2021 je k dispozícii ešte Dupixent. Časť pacientov však na túto liečbu neodpovedá a preto je príchod JAK inhibítorov veľkým prínosom.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Určite áno. Rýchly nástup účinku a relatívne dobrá bezpečnosť pri liečbe pacientov s touto diagnózou budú veľkým prínosom.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Dermatológ po zlyhaní resp. kontraindikácii cyklosporínu (dospelí) resp. UVB (adolescenti).
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• nie • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
• Rýchly nástup účinku na ložiská na koži (do 2 týždňov) • Extrémne rýchla redukcia svrbenia už po 2 dňoch • Relatívne dobrá bezpečnosť • Tabletová forma je pre mnohých pacientov výhodou	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie. Komunikácia s držiteľom registrácie

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva abrocitinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej Žiadosti na súčinnosť e-mailom a dvoch Výziev prostredníctvom portálu Kategorizácia. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 9.8.2022	Dátum odpovede: 16.8.2022	
Pre štúdiu JADE EXTEND (NCT03422822) doplniť najnovšie dáta a dáta o bezpečnosti, ak takéto existujú.	Najnovšie dáta sú dostupné v nižšie uvedených zdrojoch: • Arderm-Jones et al, Long-Term Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Had Failed or Were Intolerant to Oral Non-Steroidal Immunosuppressants: Pooled Analysis of JADE Clinical Trials • Cork et al, Abrocitinib Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Safety of Abrocitinib Stratified by Age • Cork et al, Long-term efficacy of abrocitinib after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis • Makris et al, Abrocitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Not Responding Adequately to Dupilumab Treatment: An Analysis of Patient-Reported Outcomes in JADE EXTEND • Shi et al, Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND)	DR neuviedol presné citácie, výstupy sme dohľadávali ručne. Dohľadané boli 3 konferenčné výstupy [57, 58, 59] a jeden článok [60]. Klinický prínos je spracovaný v časti 4.2.3.
Pre štúdiu JADE DARE (NCT04345367) poskytnúť plné znenie výstupu publikovaného v časopise Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01199-0.	Plné znenie článku Reich 2022 - <i>Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial</i> posielame v prílohe.	DR priložil plné znenie publikovaného výstupu [48]. Klinický prínos je spracovaný v časti 4.2.3. Bezpečnosť je spracovaná v časti 4.3.3.
Objasniť, ktorí pacienti so stredne ťažkou atopickou dermatitídou (nesplňajúci žiadne kritérium pre zaradenie do pásma ťažkej atopickej dermatitídy) sú kandidátmi na systémovú terapiu.	Sú to vo všeobecnosti pacienti so stredne ťažkou AD, ktorí nedostatočne odpovedajú na medikamentóznou topickú liečbu, alebo ju netolerujú a potrebujú na kontrolu ochorenia systémovú liečbu. DR priložil infografiku, ako sa podľa odborníkov posudzuje vhodnosť pacientov s AD na systémovú terapiu. DR ďalej vysvetľoval, ako sa v praxi hodnotí stupeň závažnosti AD. Podľa DR odborníci neodporúčajú používať len jeden skórovací systém. Vzhľadom na to, že ide o chronické ochorenie s relapsami a remisiami, stav pacienta sa môže meniť.	Po odpovedi od DR nie je úplné jasné, ako sa bude v praxi posudzovať nárok na hradenú liečbu v prípade pacientov so stredne ťažkou AD, ktorí tvoria veľkú skupinu všetkých pacientov s AD.

	Rozhodovanie o začatí systémovej liečby má zahrnovať hodnotenie stupňa závažnosti ochorenia a kvality života, a má zároveň brať do úvahy celkový zdravotný stav pacienta, psychologické potreby a aj pacientov postoj k systémovej liečbe. DR poukázal na schválenú indikáciu v EMA na základe dát k klinickým skúšaním, v ktorých boli zaradení pacienti spĺňajúce definované kritériá.	
--	--	--

Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 22.8.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 19.9.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť, ktorí pacienti so stredne ťažkou atopickou dermatitídou, nespĺňajúci žiadne kritérium pre zaradenie do pásma ťažkej atopickej dermatitídy, sú kandidátmi na systémovú terapiu.	DR sa vyjadril, že indikovanie systémovej liečby u pacientov s AD je individuálne a ani medzinárodné odporúčania nedefinujú presnejšiu subpopuláciu pacientov so stredne ťažkou AD vhodnú na systémovú terapiu. DR na základe populácie pacientov v klinických skúšaní považuje za vhodných pacientov na systémovú terapiu so stredne ťažkou AD tých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na účinnú topickú liečbu s adekvátnym trvaním, alebo ju netolerujú a ktorých skóre EASI je 16 - 21, IGA skóre 3, Pruritus NRS 4 - 6 a majú postihnutých > 10% BSA. DR zároveň navrhuje zapracovať tieto kritériá aj do indikačného obmedzenia.	Odpoveď DR aj navrhnuté alternatívne znenie indikačného obmedzenia akceptujeme. Nové indikačné obmedzenie, tak ako ho DR navrhol, je prezentované v časti 3.2.4.
Doplniť počty pacientov, na základe ktorých sa určil podiel pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou ochorenia v analýze: Kováčová M., Hubáček Mrózová L., a kol., 2022: Vybrané aspekty manažmentu liečby a zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou v podmienkach klinickej praxe na Slovensku.	DR objasnil, že oslovení lekári boli dopytovaní na odhad percentuálneho zastúpenia pacientov a nie na absolútne počty. Údaje o počte pacientov sa nezberali.	Odpoveď DR akceptujeme. Zároveň konštatujeme, že úroveň dôkazu tohto typu je považovaná za dôkaz nízkej kvality, ako je diskutované v časti 3.1.1.
Doplniť porovnanie s pre liek Cibinqo relevantné komparátory, ktoré sú aktuálne hradené pre dospelých pacientov so závažnou atopickou dermatitídou: o Baricitinib p.o. 4 mg, o Dupilumab s.c. 300 mg.	DR poskytol odpoveď prostredníctvom verejnej zóny a doplnil relevantné komparátory spolu s upraveným farmako-ekonomickým modelom, v ktorom posúdil nákladovú efektívnosť pre populáciu pacientov s ťažkou AD po systémovej terapii.	Odpoveď DR akceptujeme. V uvedenom výsledku analýzy bol ICUR ABRO ■-tisíc €/QALY a ■-tisíc €/QALY v porovnaní s DUP resp. BARI pri prahovej hodnote nákladovej efektívnosti ■-tisíc €/QALY, daná terapia teda ■ zákonom určené kritériá nákladovej efektívnosti.

Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 3.11.2022	Dátum odpovede: 14.11.2022	
Detailne vysvetliť postup, ako bol z celkového potenciálu pacientov, vhodných na systémovú liečbu atopickej dermatitídy, vypočítaný predpokladaný počet liečených pacientov po zaradení do Zoznamu kategorizovaných liekov v jednotlivých rokoch.	DR poskytol odpoveď prostredníctvom neverejnej zóny.	Výpočet predpokladaných počtov pacientov nepovažujeme za adekvátny, podrobnejšia diskusia v časti 6.3.1.
Doplniť v modeli dopadu na rozpočet v populácii dospelých pacientov so závažnou atopickou dermatitídou komparátory (nahradzanú liečbu): o Baricitinib p.o. 4 mg, o Dupilumab s.c. 300 mg.	DR poskytol odpoveď prostredníctvom neverejnej zóny, model dopadu na rozpočet doplnil.	Odpoveď akceptujeme, parametre sme upravili a použili ich v časti 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.

9.5. ISPOR dotazník k zahrnutým NMA

Study reference	Silverberg et al., 2021	Pereyra-Rodriguez et al., 2021
RELEVANCE		
Is the population relevant?	yes	yes
Are any relevant interventions missing?	no	no
Are any relevant outcomes missing?	no	yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes	yes
CREDIBILITY		
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis		
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	yes	yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	no	no
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no	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?	no	no
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	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	yes
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	no	yes
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	unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	no	yes

12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	yes	yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	NA	NA
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	yes
15. Are the individual study results reported?	no	yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	no	yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	yes	yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	no	yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	no	no
Interpretation of findings		
20. Are the conclusions fair and balanced?	yes	yes
Conflict of interests		
21. Were there any potential conflicts of interest?	yes	yes
22. If yes, were steps taken to address these? <i>Full disclosure of activities, conflicts noted, study's limitations...</i>	yes	yes
NA-not applicable		