

Liečivo sekukinumab (Cosentyx) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

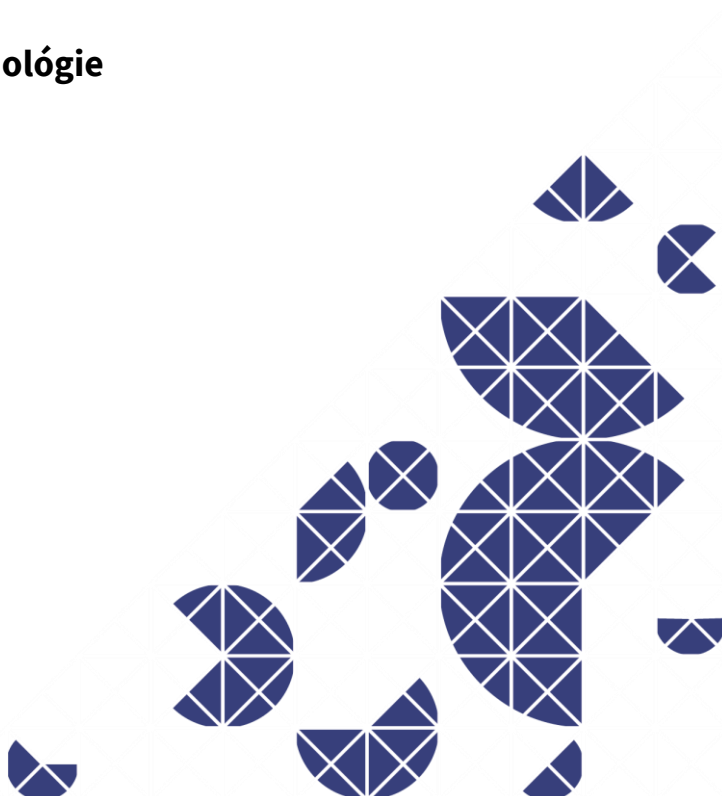
Číslo žiadosti:
31565

ATC skupina:
L04AC10

ŠÚKL kód:
2817B, 7609B

Publikované dňa:
14.08.2024

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 65

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1 Výskumné otázky	12
1.2 Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	15
2.1 Výskumné podotázky	15
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	15
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	18
3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	18
3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)	19
3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)	21
3.4 Opis intervencie (B0001) []	23
3.5 Registrácia technológie (A0020) []	23
3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	23
3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	24
3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [9]	25
3.9 Relevantné komparátory (B0001)	25
3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [9]	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	28
4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	29
4.3 Výsledky účinnosti	34
4.4 Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	39
4.5 Výsledky bezpečnosti	40
4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	46
5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti	46
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	46
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	58
5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	59
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	61
6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet	61
6.2 Základný scenár predložený DR	61
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	69
7.1 Etická analýza	69
7.2 Organizačné aspekty	70
7.3 Sociálno-pacientske aspekty	70
7.4 Právne aspekty	71
8. Zdroje	73
9. Apendix	76
9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	76
9.2 Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov	78
9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	79
9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	82
9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie	83
9.6 Validita nepriamych porovnaní	88

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Hurley klasifikácia	19
Tabuľka 3: HS-PGA - klinický skórovací systém aktivity ochorenia.....	19
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v 2. línii SoC na Slovensku podľa prieskumu DR.....	27
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v DR NMA	30
Tabuľka 7: Prehľad použitých TEM pre modely STC	31
Tabuľka 8: Pacientske charakteristiky zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE.....	33
Tabuľka 9: Pacientske charakteristiky zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE voči PIONEER I a PIONEER II	33
Tabuľka 10: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera odpovede a pomer šancí	35
Tabuľka 11: Výsledky NMA a STC v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru – pomer šancí	35
Tabuľka 12: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera odpovede a pomer šancí	36
Tabuľka 13: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli poklesu počtu lézií v populácii pacientov z úplného analytického súboru – priemerný pokles a rozdiel priemerov podľa metódy najmenších štvorcov (z angl. least squares mean, LSM).....	37
Tabuľka 14: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera počtu vzplanutí a pomer šancí.....	37
Tabuľka 15: Priemerné hodnoty z dotazníka EQ-5D-3L v 16. týždeň rozdelené podľa liečby a HiSCR odpovede.....	38
Tabuľka 16: Prehľad zdrojov údajov zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE a dĺžky sledovania pacientov použitých údajov	48
Tabuľka 17: Prehľad utilít podľa stavu v ekonomickom modeli	54
Tabuľka 18: Zastúpenie liečebných režimov v 2. línii SoC na Slovensku podľa prieskumu DR spolu s úhradami	55
Tabuľka 19: Miera spotreby zdrojov zdravotnej starostlivosti podľa zdravotných stavov.....	56
Tabuľka 20: Jednotkové náklady na zdravotnú starostlivosť.....	57
Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa DR	58
Tabuľka 22: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	59
Tabuľka 23: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	60
Tabuľka 24: Odhadované počty cieľovej populácie na liečbu SEK	62
Tabuľka 25: Odhadované počty cieľovej populácie na liečbu SEK podľa DR (obe indikácie spolu)	62
Tabuľka 26: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	63
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (nakoľko sa odhaduje vstup do ZKL od 01/2025, ide zároveň o ročné obdobia)	64
Tabuľka 28: Odhadovaná veľkosť cieľovej populácie na liečbu SEK podľa NIHO (indikácia B)	66
Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO	66
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky, základný scenár.....	67
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky, alternatívny scenár	68
Tabuľka 32: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu DR NMA.....	88
Tabuľka 33: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu DR STC.....	89

Obrázky

Obrázok 1: Modifikovaný algoritmus liečby HS podľa európskych S1 odporúčaní a nových dôkazov	22
Obrázok 2: Dizajn štúdií SUNSHINE a SUNRISE	30
Obrázok 3: Porovnávacia sieť ADA voči SEK z DR NMA.....	31
Obrázok 4: Odpovede HiSCR50 do 52. týždňa - SUNSHINE.....	35
Obrázok 5: Odpovede HiSCR50 do 52. týždňa - SUNRISE.....	36
Obrázok 6: EQ-5D VAS skóre do 52. týždňa.....	38
Obrázok 7: SUNSHINE: DLQI* celkové skóre.....	39
Obrázok 8: SUNRISE: DLQI* celkové skóre	39

Obrázok 9: Výsledky bezpečnosti v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE 16. týždeň	41
Obrázok 10: Schéma modelu pre ramená SEKQ4W a SoC	49
Obrázok 11: Schéma modelu pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W	50
Obrázok 12: Obsadenosť stavov na liečbe SEKQ4W pre rameno SEKQ4W v nastavení DR.....	51
Obrázok 13: Obsadenosť stavov na liečbe SEKQ2W pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W v nastavení DR	51
Obrázok 14: Obsadenosť stavov na liečbe SoC pre rameno SoC v nastavení DR	52
Obrázok 15: Obsadenosť liečby pre rameno SEKQ4W v nastavení DR	52
Obrázok 16: Obsadenosť liečby pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W v nastavení DR	53
Obrázok 17: Obsadenosť liečby SoC pre rameno SoC v nastavení DR.....	53

Použité skratky

ADA	adalimumab
AE	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse events
AN	abscesy a zápalové uzly, z angl. Abscess and inflammatory Nodule
BIA	analýza dopadu na rozpočet, z angl. Budget Impact Analysis
CADTH	z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CI	interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CrI	interval dôveryhodnosti, z angl. Credible Interval
CRP	C-reaktívny proteín
DER	dermatológ
DLQI	Dermatologický index kvality života, z angl. Dermatology life quality index
DMARD	antireumatický liek modifikujúci chorobu, z angl. disease-modifying anti-rheumatic drug
DR	Držiteľ registrácie
EADV	Európska akadémia pre dermatológiu a venerológiu
EAG	skupina na posudzovanie dôkazov, z angl. Evidence Assessment Group
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European medicines agency
FE	fixed-effect
FEM	farmako-ekonomický model
HAS	z fran. La Haute Autorité de Santé.
HiSCR	index Hidradenitis Suppurativa klinickej odpovede, z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HR	vysoká odpoveď, z angl. high response
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom, z angl. Health-related quality of life
HS	Hidradenitis suppurativa
HS-PGA	škála Hidradenitis Suppurativa podľa celkového zhodnotenia lekárom, z angl. Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental cost-utility ratio
IL-17A	interleukín-17A
IQWiG	z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
LSM	priemer podľa metódy najmenších štvorcov, z angl. least squares means
MEA	zmluva o podmienkach úhrady lieku, z angl. Managed Entry Agreement
MedDRA	terminológia lekárskeho slovníka pre regulačné činnosti, z angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
MKCH - 10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MTX	metotrexát

MZ SR	ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	sieťová meta-analýza, z angl. Network Meta Analysis
NR	žiadna odpoveď, z angl. no response
p.b.	percentuálne body
PR	čiasťová odpoveď, z angl. partial response
Q2W	raz za dva týždne
Q4W	raz za štyri týždne
R	odpoveď, z angl. response
RCT	randomizované kontrolované klinické skúšanie, z angl. Randomised controlled trial
RE	random-effect
REU	reumatológ
SAE	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious adverse events
SEK	sekukinumab
SEKQ2W	sekukinumab raz za dva týždne
SEKQ4W	sekukinumab raz za štyri týždne
SEKQ4W->SEKQ2W	sekukinumab, dávka raz za 4 týždne s možným navýšením dávky na raz za 2 týždne (uptitrácia)
SMC	z angl. Scottish Medicines Consortium.
SoC	štandardná liečba, z angl. Standard of Care
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
STC	simulované porovnanie liečob, z angl. Simulated Treatment Comparison
SVLZ	spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky
ŠAS	špecializovaná ambulantná starostlivosť
TEM	modifikátor liečebného účinku, z angl. Treatment Effect Modifier
TNF- α	tumor nekrotizujúceho faktora alfa
ÚH	ústavná hospitalizácia
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	vizuálne hodnotiace skóre, z angl. visual assessment score
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie v indikácii A – 1. a vyššia línia biologickej liečby

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Cosentyx v indikácii liečby dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu. Držiteľ registrácie (DR) nepreukázal lepšiu alebo podobnú účinnosť voči komparátorom. Liek nespĺňa kritériá podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hidradenitis suppurativa (HS) je rekurentné zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, vredov a hnisavých kožných tunelov prevažne v oblastiach: podpazušie, zadok, genitálna oblasť, vnútorná strana stehien a u žien aj oblasť pod prsníkmi. Toto ochorenie vytvára psychickú a fyzickú záťaž na pacienta, ktorou mu znižuje kvalitu života. K ochoreniu sú pridružené aj pocity sociálnej izolácie. Tieto dopady sa môžu prejavovať aj na okolí pacienta, zväčša rodinných príslušníkov, ktorí zabezpečujú starostlivosť. Pacientska organizácia aj odborník majú pozitívne očakávania z kategorizácie SEK.
- Hodnotené liečebné režimy:
 - **SEK** = sekukinumab
 - **SEKQ4W** = sekukinumab, dávka raz za 4 týždne
 - **SEKQ2W** = sekukinumab, dávka raz za 2 týždne
 - **SEKQ4W->SEKQ2W** = sekukinumab, dávka raz za 4 týždne s možným navýšením dávky na raz za 2 týždne (uptitrácia)
- Komparátormi sú režimy:
 - **ADA** = adalimumab

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DR ako dôkaz o klinickom prínose sekukinumabu (SEK) voči komparátoru adalimumab (ADA) predložil naivné porovnanie, čo nepovažujeme za porovnanie s dostatočnou metodologickou kvalitou.** Po vyzvaní NIHO na dodanie dôkazu s vyššou metodologickou kvalitou DR dodal výsledky zo sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a simulovaného porovnania liečob (STC, z angl. simulated treatment comparison), na základe ktorých DR predpokladal [REDACTED] SEK voči ADA. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli 50 % odpovede hodnotenej indexom klinickej odpovede hidradenitis suppurativa (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR50) bol [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ2W [REDACTED]. Podobné výsledky boli dosiahnuté aj vo vykonanom STC pre ukazovatele priemerného poklesu lézií a v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami. **Predložené nepriame porovnania [REDACTED] SEK voči ADA. [REDACTED] Na základe predložených dôkazov nebola preukázaná lepšia alebo podobná účinnosť SEK voči ADA.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Sekukinumab nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z. Nebola preukázaná lepšia alebo podobná účinnosť SEK voči ADA. Zároveň nepredpokladáme, že by zavedenie SEK do 1. línie biologickej liečby malo vytvárať navyše prínos v zdravotnom systéme na základe iných okolností** (napríklad zmena klinickej praxe a/alebo následnej liečby). DR modeluje kladný prínos QALY pri porovnaní SEK voči ADA. V modeli sú však použité výsledky naivného porovnania, čo nie je metodologicky správny postup a považujeme tieto výsledky za bezpredmetné.

Dopad na rozpočet

- Na základe negatívneho odporúčania sme nevykonali analýzu dopadu na rozpočet v indikácii A.

Odporúčanie v indikácii B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Cosentyx v indikácii liečby dospelých pacientov so stredne závažnou, až závažnou HS ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu a zároveň nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek v terapii HS, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 004 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. za týchto podmienok.

V prípade, že by držiteľ registrácie upravil indikačné obmedzenie podľa návrhu nižšie, resp. by sa v zmluve o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. managed-entry agreement) **dohodli podmienky tak, aby pre poisťovňu nevznikali náklady navyše za upitraciu** lieku Cosentyx (SEKQ4W->SEKQ2W), považujeme za maximálne možnú výšku úhrady ■■■ €. Táto výška úhrady zodpovedá zľave ■■■ %.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených maximálnych úhradách spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihladením na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %, alternatívne ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Táto neistota vyplýva najmä z nízkej externej validity a krátkodobých kontrolovaných dát.

Alternatívny scenár s úpravou indikačného obmedzenia a s nižšou potrebnou zľavou:

- „Hradená liečba sa môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení IGRA testom u dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu HS a zároveň nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek v terapii HS. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po 32 týždňoch podávania lieku zaznamená nedostatočná klinická odpoveď - redukcia abscesov a zápalových nodulov o menej ako 25 %. **Zároveň nie je hradená liečba nad rámec dávkovania 300 mg každé 4 týždne.**“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hidradenitis suppurativa (HS) je rekurentné zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, vredov a hnisavých kožných tuneloch prevažne v oblastiach: podpazušie, zadok, genitálna oblasť, vnútorná strana stehien a u žien aj oblasť pod prsníkmi. Toto ochorenie vytvára psychickú a fyzickú záťaž na pacienta, ktorou mu znižuje kvalitu života. K ochoreniu sú pridružené aj pocity sociálnej izolácie. Tieto dopady sa môžu prejaviť aj na okolí pacienta, zväčša rodinných príslušníkov, ktorí zabezpečujú starostlivosť. Pacientska organizácia aj odborníci majú pozitívne očakávania z kategorizácie SEK.
- Hodnotené liečebné režimy:
 - **SEK** = sekukinumab
 - **SEKQ4W** = sekukinumab, dávka raz za 4 týždne
 - **SEKQ2W** = sekukinumab, dávka raz za 2 týždne
 - **SEKQ4W->SEKQ2W** = sekukinumab, dávka raz za 4 týždne s možným navýšením dávky na raz za 2 týždne (uptitrácia)
- Komparátormi sú režimy:
 - **SoC** = štandardná liečba (z angl. Standard of Care)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Podanie SEK preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti placebo (PLA) v morbidite a kvalite života. SEK oproti PLA nepreukazoval významný rozdiel v mortalite alebo bezpečnosti.

- V štúdií SUNSHINE dosiahlo v 16. týždni 50 % odpoveď hodnotenú indexom klinickej odpovede hidradenitis suppurativa (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR50) 45 % pacientov v ramene SEKQ2W, 42 % pacientov v ramene SEKQ4W a 34 % pacientov v ramene s PLA.

Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) bol 1,75 (95 % CI 1,12 – 2,73; p = 0,007) pre rameno SEKQ2W v prospech SEK a 1,48 (95 % CI 0,95 – 2,32; p = 0,0418) pre rameno SEKQ4W.

- **V štúdií SUNRISE dosiahlo v 16. týždni odpoveď HiSCR50 42 % pacientov v ramene SEKQ2W, 46 % pacientov v ramene SEKQ4W a 31 % pacientov v ramene s PLA.** Odhadovaný OR bol 1,64 (95 % CI 1,05 – 2,55; p = 0,0149) pre rameno SEKQ2W v prospech SEK a 1,90 (95 % CI 1,22 – 2,96; p = 0,0022) pre rameno SEKQ4W.
- **Odpoveď HiSCR50 bola dlhodobo udržaná** v oboch štúdiách u väčšiny pacientov aj v 52. týždni.
- **Vyššia účinnosť dávkovania SEKQ2W nie je preukázaná** a dá sa predpokladať, že dávkovania SEKQ2W a SEKQ4W sú zameniteľné pri zachovaní podobnej účinnosti. Nenašiel sa významný štatistický, alebo numerický rozdiel medzi dávkovaním SEKQ2W a SEKQ4W.
- **Výsledky porovnania SEK voči PLA pre pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou a bez predchádzajúcej biologickej liečby vychádzali podobne** medzi týmito podskupinami, čo naznačuje, že relatívny efekt SEK môže byť zachovaný pre obe tieto podskupiny.
- **Kvalita života podľa dotazníka EQ-5D-3L** (z angl. The EuroQol five-dimensions three-level) **bola v 16. týždeň** [redacted] u pacientov dostávajúcich SEK (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]) oproti PLA (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]). **SEK zlepšil oproti PLA kvalitu života** hodnotenú podľa odpovede (pokles skóre o viac ako 5 bodov) z dotazníka pre kožné ochorenie DLQI (z angl. dermatology life quality index). Táto odpoveď bola udržaná aj do 52. týždňa.
- **Neboli zistené významné rozdiely SEK voči PLA v bezpečnosti.** Z pohľadu bezpečnosti boli výskyt akýchkoľvek nežiaducich udalostí (AE) vo všetkých ramenách vyvážené v oboch štúdiách.
- **Štúdie SUNSHINE a SUNRISE poskytujú výsledky zo sledovania pacientov do 52. týždňa, avšak dlhodobý účinok SEK je neistý.**
- **Extrémna neistota v klinickom prínose vyplýva z problémov v externej validite štúdií SUNSHINE a SUNRISE.** Tie sú spôsobené **dĺžkou sledovania pacientov v štúdiách**, výrazne odlišným zastúpením liečob v ramene SoC a nízkym podielom pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou oproti klinickej praxi na Slovensku a požadovanej indikácii. **To môže nadhodnocovať účinok SEK voči SoC a porovnanie je preto extrémne neisté.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Sekukinumab pri požadovanej výške úhrady 1 004 € za 300 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahlo rameno SEKQ4W voči SoC ICUR vo výške [redacted]-tisíc € / QALY, a rameno SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC ICUR vo výške [redacted]-tisíc € / QALY pričom prahová hodnota bola 60,6 tisíc € / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje SEKQ4W ICUR voči SoC vo výške 115,5-tisíc € / QALY, a SEKQ4W->SEKQ2W ICUR voči SoC vo výške 177,7-tisíc € / QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €. SEKQ4W dosahuje klinický prínos voči komparátoru SoC + [redacted] QALY. Rovnaký prínos modelujeme pre SEKQ4W->SEKQ2W.

Aby Cosentyx bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za 300 mg môže byť maximálne výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 004 €.

- **V prípade, že by DR bol ochotný pristúpiť na zmenu indikačného obmedzenia**, resp. dohodu podmienok v MEA ohľadom upitácie (alternatívny scenár NIHO), by mohla byť úhrada za 300 mg maximálne vo výške [redacted] €, **čo zodpovedá zľave [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 004 €.** Zmenu indikačného obmedzenia, alebo podmienok v MEA navrhujeme tak, aby vyššia dávka SEK (každé 2 týždne) nebola pacientom hradená z verejného zdravotného poistenia (VZP).
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S príhľadnutím na §7 ods.

1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %, alternatívne ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Extrémna neistota vyplýva z nízkej externej validity štúdií, krátkodobého sledovania a modelovacích predpokladov. Táto neistota je čiastočne kompenzovaná konzervatívnym predpokladom, že upitracia (SEKQ4W->SEKQ2W) nemá pre pacienta klinický prínos oproti dávkovaniu SEKQ4W.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. €.**

V prípade, že by DR pristúpil na alternatívny scenár NIHO odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. € na základe nižšej minimálnej zľavy v tomto alternatívnom scenári. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. €.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú a spočíva najmä v odhade penetrácie lieku Cosentyx, odhade počtu pacientov v súčasnosti liečených vo výnimkovom režime a podiele pacientov na SEKQ2W.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje alternatívny scenár indikačného obmedzenia pri ktorom je potrebná menšia minimálna zľava pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti. V alternatívnom scenári nevznikajú navyše náklady pre verejné zdravotné poistenie pri zvýšení dávky SEK.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.01.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.02.2024
Zverejnenie projektového protokolu	12.03.2024
Prerušenie konania č. 1	27.03.2024 - 24.04.2024 (26.03.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 24.04.2024)
Prerušenie konania č. 2	02.07.2024 - 31.07.2024 (01.07.2024 bola zverejnená Výzva č. 2, DR odpovedal na výzvu 31.07.2024)
Vydanie odporúčania	14.08.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1 Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva sekukinumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov so stredne závažnou, alebo závažnou hidradenitis suppurativa v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa sekukinumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva sekukinumab?

1.2 Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidradenitis suppurativa • MKCH-10¹: L73.2 <p>Populácia podľa EMA²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa) s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dospelí pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu HS. Ďalej ako indikácia A. 2. Dospelí pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek v terapii HS. Ďalej ako indikácia B.³ <ul style="list-style-type: none"> • Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po 32 týždňoch podávania lieku zaznamenaná nedostatočná klinická odpoveď – redukcia abscesov a zápalových nodulov o menej ako 25 %. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ). <p>MeSH⁴: Hidradenitis Suppurativa</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Secukinumab (SEK) je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/κ, ktorá sa selektívne viaže na prozápalový cytokín interleukín-17A (IL-17A) a neutralizuje ho. SEK by mal inhibovať uvoľňovanie zápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív a znižovať vplyv sprostredkovaný IL-17A na autoimunitné a zápalové ochorenie HS. SEK sa podáva formou subkutánnej injekcie. Odporúčaná je indukčná dávka 5 dávok 300 mg raz za týždeň a následne udržiavacia fáza 300 mg každé 4 týždne, alebo v prípade nedostatočnej odpovede každé 2 týždne.</p> <p>MeSH: secukinumab</p>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

³ Indikácia B predstavuje zúženie indikácie A.

⁴ MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Komparátory v indikácii A: Adalimumab (ADA) je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, ktorá patrí medzi inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α). ADA sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje jeho biologickú funkciu blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky. U pacientov s HS sa po liečbe ADA pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín – CRP). Liečba ADA u pacientov s HS tiež bola spojená s významným poklesom cytokínov a zápal sprostredkujúcich buniek. Odporúčaná začiatočná dávka je 160 mg v 1. deň a následne 80 mg každé dva týždne (alebo po mesiaci 40 mg raz za týždeň).</p> <p>Komparátory v indikácii B: Štandardná liečba (z angl. Standard of Care; SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiká sú súbor viacerých liečiv, ktoré majú baktericídny účinok. Mechanizmus účinku je rôzny podľa typu liečiva. V liečbe HS predstavujú antibiotiká 1. líniu liečby, prevažne kvôli protizápalovým účinkom spojeným s baktericídnymi a imunomodulačnými účinkami. Antibiotiká sa môžu pri HS podávať vo forme topických krémov alebo ako systémová liečba podávaná intravenóznou, alebo orálnou cestou. • Kortikosteroidy sú súbor viacerých liečiv, ktoré znižujú imunitnú odpoveď a zápalovú reakciu. V liečbe HS sa používajú kortikosteroidy krátkodobo na zmiernenie vzplanutí pri HS vo vyšších štádiách. Dlhodobé užívanie kortikosteroidov sa neodporúča. Kortikosteroidy sa môžu podávať orálne, topicky, alebo injekciou priamo do lézie. • Hormonálna terapia môže hlavne u žien privodiť zlepšenie prejavov HS. Na liečbu sa používajú antiandrogenické liečby (napríklad spironolaktón), lieky s antiandrogenickými účinkami (napríklad metformín) a orálne kontraceptíva. Predpokladá sa, že androgénne hormóny zohrávajú úlohu pri vzniku a priebehu HS, avšak mechanizmus tohto účinku nie je objasnený. • Dapsón je sulfónový derivát, ktorý účinkuje baktericídne a protizápalovo, čím môže pomáhať pri liečbe HS. Dapsón sprostredkuje imunomodulačnú odpoveď cez vplyv na neutrofilie, kvôli čomu môže mať najväčší účinok pri začiatku tvorby novej lézie. • Biologická liečba je sprostredkovaná monoklonálnymi protilátkami, ktoré pôsobia na imunitný systém (napríklad na TNF-α, alebo rôzne zápalové interleukíny), čím znižujú zápalovú reakciu spojenú s HS. Okrem adalimumabu nie je na Slovensku kategorizovaný iný biologický liek. V odporúčaníach sa uvádza infliximab a SEK ako ďalšia línia biologickej liečby. Ostatné typy biologických liečob nemajú vysokú kvalitu dôkazu a sú indikované až pre 3. a vyššiu líniu liečby. <p>MeSH: Adalimumab, Anti-Bacterial Agents, Anti-Inflammatory Agents, Androgen Antagonists, Anti-Infective Agents</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • HiSCR (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) – podiel pacientov dosahujúcich aspoň 50 % zníženie abscesov a zapálených uzlov • Zníženie počtu lézií • Zníženie tvorby lézií <p>Kvalita života</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie • DLQI (z angl. dermatology life quality index) dotazník pre kožné ochorenia
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁶

⁵ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁶ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

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 a odporúčania vypracované Európskou akadémiou pre dermatológiu a venerológiu (EADV) a UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SÚKL⁸).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

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).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 29.02.2024 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 07.03.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

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 autormi (IP, KC) a kontrolované vedúcimi (NK, KK).

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

2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 12.03.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (11.02.2024) oslovení zástupcovia Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti a hlavný odborník pre dermatovenerológiu. Na základe odporúčania OZ Bodkáčik a predošlých skúseností sme kontaktovali ešte 2 odborníkov osobitne. Do hodnotenia sa zapojil jeden z krajských odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 26.02.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti reumatizmu, Bodkáčik, Spoločnosť psoriatickov a atopikov SR). Do hodnotenia sa zapojilo OZ Bodkáčik.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2]

Hidradenitis suppurativa (HS) nazývaná tiež acne inversa, alebo Verneuilova choroba (MKCH-10 L73.2) je imunologicky sprostredkované chronické a recidivujúce zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, abscesov a drenážnych fistúl prevažne v oblastiach – podpazušie, zadok, genitálna oblasť, vnútorná strana stehien a u žien aj oblasť pod prsníkmi. Presný dôvod vzniku HS nie je známy, postihuje miesta na koži s prítomnými vlasovými folikulmi. V súčasnosti sa predpokladá, že HS je zapríčinené folikulárnou oklúziou, následnou ruptúrou folikulu a s ňou súvisiacou imunitnou odpoveďou. Na základe typov tvoriacich sa lézií, ich početnosti a frekvencie sa HS delí na rôzne stupne závažnosti. Podľa prieskumu dodaného DR vykonaného v 4 slovenských liečebných centrách, ktoré dokopy liečia ■■■ pacientov, je zastúpenie stredne závažnej HS ■■■ % a zastúpenie závažnej HS ■■■ % v slovenskej populácii pacientov s HS.

Rizikové faktory ochorenia

Rizikovými faktormi vzniku HS sú fajčenie, strava a obezita, genetika, niektoré lieky a hormóny a zdravotné stavy, ako sú zápalové ochorenia čriev, psoriáza, poruchy imunitnej regulácie či bakteriálne infekcie [1, 3, 4, 5]. Genetické faktory sa významným podielom podieľajú na vzniku HS. Odhaduje sa, že až 40 % pacientov s HS má tiež postihnutého priameho člena rodiny [1]. Fajčenie, obezita, hormóny a bakteriálna infekcia zároveň predstavujú faktory, ktoré môžu zhoršovať priebeh ochorenia [1].

Závažnosť a symptómy

Ochorenie HS sa typicky objavuje v postpubertálnom období. Klinické prejavy sú rôzne, od recidivujúcich zapálených uzlov a abscesov po drenážne kožné tunely (tiež označované ako sínusové trakty alebo fistuly) a tvorbu typických povrazcovitých jaziev. Ochorenie je často recidivujúce, alebo pretrvávajúce a práve opakované/pretrvávajúce zápalové uzly a abscesy vedú k formácii kožných tunelov a zjazvení. Pacienti môžu pociťovať výraznú bolesť, svrbenie a teplo v mieste postihnutia. Rovnako, praskajúce abscesy môžu viesť

k zvýšenému zápachu a k drenáži miesta postihnutia. Pridružená bolesť, zápach, drenáž a zjazvenie, ktoré sprevádzajú HS, prispievajú k hlbokému psychosociálnemu vplyvu choroby na mnohých pacientov [1]. Pacienti majú zvýšené riziko samovraždy [6].

OZ Bodkáčik uviedlo, že pacient s ochorením sa cíti značne izolovaný, psychicky traumatizovaný a ochorenie ho obmedzuje na začlenením sa do bežného života spoločenského aj rodinného. Zlý zdravotný prejav vedie k psychickým a partnerským problémom. OZ Bodkáčik uvádza, že pokiaľ je zdravotný stav stabilizovaný, tak sa značne zlepšuje aj myslenie pacientov a kladne a s pozitívnym postojom pristupujú k životným výzvam.

Starostlivosť zväčša supľujú rodinní príslušníci so značnými problémami s ktorými musia zápasit (napr. apatia postihnutého, nepochopenie v niektorých zariadeniach a iné).

3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia HS

Základný klasifikačný systém pre HS je Hurley klasifikácia. Podľa nej sa HS rozdeľuje do 3 štádií. Názvy a definíciu štádií uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Rovnako sa pre hodnotenie aktivity ochorenia používa škála HS podľa celkového zhodnotenia lekárom (z angl. Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment HS-PGA) (Tabuľka 3). Na posúdenie úspešnosti liečby bol vytvorený index HS klinickej odpovede (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR), podľa ktorého v liečbe sledujeme aktivitu ochorenia – tvorbu nových zápalových prejavov. Podľa HiSCR je liečba úspešná, ak po 4 mesiacoch je prítomná aspoň 50 % redukcia počtu abscesov a uzlov a nepríbude žiadny nový absces či fistulácia. Novo vytvorené uzly sú akceptované.

Tabuľka 2: Hurley klasifikácia

Štádium	Definícia
Hurley I – ľahké štádium	V jednej alebo viacerých oblastiach intermitentne alebo kontinuálne tvoria uzly či abscesy. Fistulácie, sínusové trakty a jazvenie nie sú prítomné.
Hurley II – stredne závažné štádium	Už okrem uzlov a abscesov sú prítomné aj fistulácie s purulentnou či serosangvinolentnou drenážou a sínusové trakty, začína byť prítomná aj tvorba fibrózných povrazcov.
Hurley III – závažné štádium	V danej lokalite sa stále tvoria abscesy, uzly, drenážne fistulácie, sínusové trakty a povrazcovité jazvy a týmito prejavmi je postihnutá celá daná lokalita.

Zdroj: [2]

Tabuľka 3: HS-PGA - klinický skórovací systém aktivity ochorenia

Závažnosť	Štádium	Definícia
Čistá HS	PGA 0	žiadne abscesy, zápalové a nezápalové uzly
Mierna HS	PGA 1	iba nezápalové uzly
	PGA 2	menej ako 5 zápalových uzlov, alebo 1 absces/1 drenujúca fistula a 0 zápalových uzlov
Stredne závažná až závažná HS	PGA 3	5 a viac zápalových uzlov, alebo 1 absces/drenujúca fistula a viac ako 1 zápalový uzol, alebo 2 – 5 abscesov/drenujúcich fistúl a menej ako 10 zápalových uzlov
	PGA 4	2 – 5 abscesov/drenujúcich fistúl a 10 a viac zápalových uzlov
Veľmi závažná HS	PGA 5	viac ako 5 abscesov/drenujúcich fistúl

Zdroj: [2, 7]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Odporúčania UpToDate (2023) [1]

UpToDate tiež odporúča vykonať diagnózu na základe vyšetrenia pacienta lekárom a patientskej anamnézy. Hlavné klinické prejavy HS sú:

- Typické lézie (viacero zapálených uzlov, kožné tunely, abscesy a/alebo fibrotické jazvy)
- Typické oblasti (podpazušie, genitálna oblasť, oblasť pod prsníkmi)
- Recidivujúce a chronické ochorenie

UpToDate odporúčania varujú, že HS sa nemusí vyskytovať výlučne v typických oblastiach a lekár by mal mať podozrenie na HS pri akýchkoľvek opakujúcich sa typických léziách na akomkoľvek mieste, kde sa koža dotýka kože.

UpToDate rovnako odporúča zvážiť anamnézu výskytu HS v rodine pacienta.

UpToDate uvádza, že laboratórne testy a biopsia nie sú potrebné pre diagnózu HS, avšak môžu pomôcť pri diferenciálnej diagnostike. Rovnako rádiologické zobrazovanie nie je potrebné pre diagnostiku, avšak môže pomôcť pri predoperačnom posúdení rozsahu lézií (hlavne kožných tunelov).

Európske S1 odporúčania (2015) [2, 7,8]

Diagnóza pacienta závisí od vyšetrenia pacienta lekárom a anamnézy pacienta. Za primárne pozitívne diagnostické kritérium sa považuje tvorba bolestivých a drenážnych lézií viac ako 2-krát za 6 mesiacov v typických oblastiach postihujúcich HS (podpazušie, zadok, genitálna oblasť, vnútorná strana stehien a u žien aj oblasť pod prsníkmi).

Prítomnosť nasledovných lézií sa považuje za znak HS:

- zapálené, alebo nezapálené uzly
- zapálené, alebo nezapálené sínusové trakty
- abscesy
- zjazvenie (atrofické, sieťovité, začervenané, hypertrofické alebo lineárne)

Za sekundárne pozitívne diagnostické kritérium sa považuje anamnéza ochorenia v rodine. Negatívne sekundárne diagnostické kritérium môže byť negatívny ster na prítomnosť zápalových baktérií.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Články Ivanková, 2021 [7] a Pěčová, 2020 [2] uvádzajú, že na Slovensku sa pri diagnóze a manažmente pacienta postupuje podľa európskych S1 odporúčaní.

DR uvádza podobné kritériá diagnostiky, aké sú uvedené v odporúčaní UpToDate a európskych S1 odporúčaní bez významného rozdielu, avšak sa priamo nevyjadruje k praxi na Slovensku [9].

OZ Bodkáčik uvádza, že cesta k stanoveniu diagnózy je často zdĺhavá, pacient prejde najprv základnou diagnostikou, potom odbornými vyšetreniami na vylúčenie, alebo potvrdenie diagnózy (napr. gastroenterológ, kardiológ, interné oddelenie a pod.). OZ tiež uvádza, že úkony vyšetrenia sú prevažne interné-komplexné.

Odborník uvádza, že v praxi sa postupuje podľa európskych odporúčaní. Tiež uvádza, že postup diagnostiky v praxi je založený na klinickom vyšetrení.

3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Odporúčania UpToDate (2023) [10]

Pre manažment akútnych a bolestivých lézií je odporúčané použiť kortikosteroidy, topický rezorcinol, alebo čiastočný deroofing (chirurgický zákrok, pri ktorom „strecha“ lézie je odstránená). Neodporúča sa ranu narezávať, iba v prípade potreby okamžitého uvoľnenia bolesti.

Pre manažment kožných tunelov, alebo zapálených uzlov sa odporúča mix medikamentózne a chirurgickej liečby. Odporúča sa použiť metódu deroofing.

Medikamentózne liečby sú odporúčané v závislosti od klasifikácie ochorenia podľa klasifikácie Hurley.

Pre štádium Hurley I sa odporúča:

- v prvej línii tetracyklín (doxycyklín) ± metformín/spironolaktón (pre pacientov, ktorí by mohli benefitovať z hormonálnej terapie)
- v ďalších líniiach klindamycín + rifampicín, acitretín, dapsón, alebo Nd:YAG laserová terapia

Pre štádiá Hurley II a Hurley III sa odporúča:

- v prvej línii tetracyklín (doxycyklín). Pre pacientov s rozsiahlym zápalovým ochorením (Hurley III) sa odporúča klindamycín + rifampicín
- v ďalších líniiach adalimumab. Sekukinumab a infliximab sú akceptovateľné náhrady za adalimumab, alebo ako ďalšia línia biologickej liečby. Acitretín je alternatíva pre pacientov nevhodných na biologickú liečbu.

Pre pacientov s ťažkým, rekurentným ochorením, ktoré nereaguje na predchádzajúce liečby sa odporúča radikálna excízia spolu s medikamentóznymi liečbami vyhradenými pre refraktérne ochorenie (ustekinumab, anakinra, bimekizumab, ertapenem).

Slovenské odporúčania na základe upravených Európskych S1 odporúčaní (2015) [2, 7, 8, 11, 12]

Európske S1 odporúčania boli odprezentované v roku 2015 na Európskom fóre dermatológie. Tieto odporúčania boli ďalej upravené a skonsolidované v roku 2016 v článku Gulliver et al. [12]. Pre slovenský kontext ďalej vychádzame z článkov od Pěčová, 2019 a Ivánková et al., 2023, ktoré čerpali z predchádzajúcich zdrojov. Upravené Európske S1 odporúčania odporúčajú tzv. adjuvantnú, alebo pridruženú liečbu pre všetkých pacientov. Táto liečba sa zameriava na zmiernenie bolesti a drenážnych symptómov vhodným krytím (obväzy), zmiernenie psychosociálnych vplyvov (psychosociálna podpora) alebo zníženie príťažujúcich okolností (zníženie hmotnosti, ukončenie fajčenia).

Chirurgická liečba sa tiež odporúča v každom štádiu HS. Typ zákroku a rozsah sa volí s ohľadom na lokalitu a závažnosť prejavov. Chirurgické zákroky sa delia na 4 hlavné typy:

- lokálna excízia
- chirurgický zákrok tzv. „deroofing“ metóda (tkanivo zachraňujúca metóda, pri ktorej „strecha“ lézie je odstránená elektrochirurgicky) [13]
- laserová terapia (CO₂ alebo Nd:YAG laser)
- radikálna excízia

Upravené Európske S1 odporúčania uvádzajú k chirurgickej a adjuvantnej liečbe viacero medikamentózných liečob.

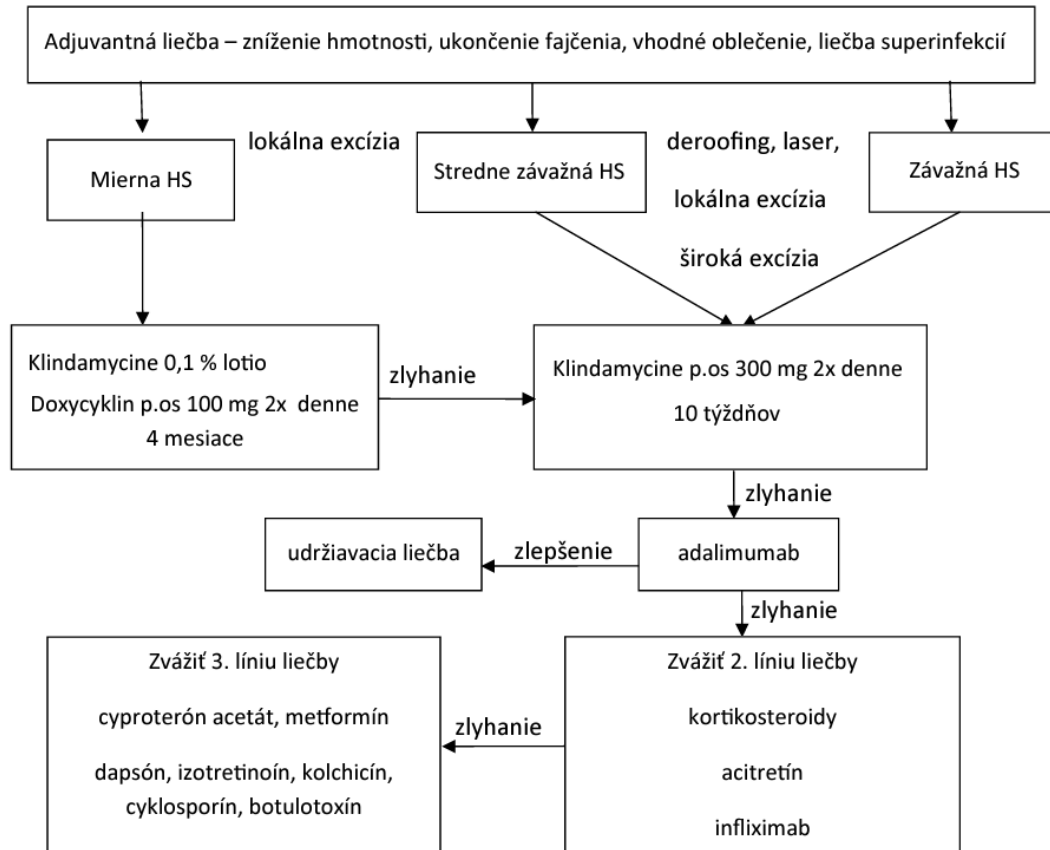
Ako možnosti liečby prvej línie sa uvádzajú topické antibiotiká (klindamycín), systémové antibiotiká (klindamycín + rifampicín, alebo tetracyklín/doxycyklín), alebo biologická liečba (adalimumab). Biologická liečba je však podľa aktualizácie odporúčaná až po zlyhaní, alebo nevhodnosti antibiotík [12]. Prvé podanie biologickej liečby ďalej v texte označujeme ako 1. línia biologickej liečby, bez ohľadu na to, či mal pacient predchádzajúcu liečbu antibiotikami.

Ako liečba druhej línie sa odporúča topická liečba rezorcionolom, krátkodobé užívanie kortikosteroidov (v mieste lézie, alebo systémovo), acitretín, glukonát zinku, alebo biologická liečba (infliximab).

V liečbe tretej línie boli odporúčané liečivá, ktoré v tej dobe mali nízku úroveň dôkazu (ako napríklad metformín a hormonálna liečba).

Liečba inou biologickou liečbou (ako napríklad sekukinumab, ustekinumab, golimumab a pod.) v čase vydania odporúčaní nebola odporúčaná, nakoľko ešte neboli dostatočné dôkazy o jej účinnosti. Algoritmus liečby podľa Európskych S1 odporúčaní uvádzame na obrázku nižšie.

Obrázok 1: Modifikovaný algoritmus liečby HS podľa európskych S1 odporúčaní a nových dôkazov



Zdroj: [7, podľa 12]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Články Ivanková, 2021 [7] a Pěčová, 2020 [2] uvádzajú, že na Slovensku sa pri diagnóze a manažmente pacienta postupuje podľa európskych S1 odporúčaní modifikovaných podľa Gulliver, et al., 2016 [12].

DR uvádza, že na základe údajov z NCZI o spotrebe liekov za rok 2021 sa indikujú u pacientov so stredne závažnou až závažnou HS, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú terapiu, lieky zo skupiny systémových antibiotík, imunosupresívnych látok, retinoidov (acitretín) alebo biologická liečba TNF- α inhibítorom adalimumabom [9].

OZ Bodkáčik uvádza, že pacientom sú často nasadené ťažké lieky, ovplyvňujúce zažívanie, masťové lieky a časté chirurgické zákroky, ktoré sú zároveň obmedzujúce.

Odborník uvádza, že v praxi sa postupuje podľa európskych odporúčaní. Ako následnú liečbu po SEK uvádza iné IL-17 inhibítory, ako napríklad ixekizumab a brodalumab.

3.4 Opis intervencie (B0001) [14]

Sekukinumab (SEK) je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá sa selektívne viaže na prozápalový cytokín interleukín-17A (IL-17A) a neutralizuje ho. IL-17A je prirodzene sa vyskytujúci cytokín, ktorý sa podieľa na normálnych zápalových a imunitných reakciách. Množstvo IL-17A je zvýšené v léziách hidradenitis suppurativa a u pacientov s týmto ochorením boli pozorované zvýšené hladiny IL-17A v sére. SEK sa zameriava na IL-17A a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-17, ktorý je exprimovaný na rôznych typoch buniek vrátane keratinocytov. Dôsledkom je, že SEK by mal inhibovať uvoľňovanie zápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív a znižovať vplyv sprostredkovaný IL-17A na autoimunitné a zápalové ochorenia. Klinicky významné koncentrácie SEK sa dostávajú do kože a môžu znižovať lokálne zápalové markery.

SEK sa podáva formou subkutánnej injekcie. Odporúčaná dávka SEK je 300 mg v 0., 1., 2, 3. a 4. týždni (indukčná fáza) a následne 300 mg každé 4 týždne (udržiavacia fáza). V prípade nedostatočnej odpovede sa môže dávka zvýšiť na 300 mg každé 2 týždne. DR uvažuje dávkovanie v udržiavacej fáze 300 mg každé 4 týždne a v prípade nedostatočnej odpovede v 16. týždeň, zvýšenie dávkovania na 300 mg každé 2 týždne.

3.5 Registrácia technológie (A0020) [15]

Cosentyx bol registrovaný na európskej úrovni v 01/2015. Jeho použitie u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa odporučil v 04/2023 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Cosentyx nemá v predmetnej indikácii orphan dezignáciu v EMA.

Aktuálne znenie indikácie v SPC [14]:

1. na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.
2. na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.
3. na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS
4. v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) nebola dostatočná.
5. na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná.
6. na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI) u dospelých bez adekvátnej odpovede na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).
7. v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú
8. v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) na liečbu aktívnej juvenilnej psoriatickej artritídy u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú

3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Cosentyx je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu (preskripčné obmedzenie; DER – dermatológ, REU - reumatológ):

1. dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti TNF alfa alebo anti IL-12/23 (DER).
2. u dospelých pacientov pri aktívnej ankylozujúcej spondylitíde, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu dostatočná (REU).

3. u dospelých pacientov pri aktívnej psoriatickej artritíde so sprievodnou miernou ložiskovou psoriázou alebo bez sprievodnej ložiskovej psoriázy v monoterapii alebo v kombinácii s MTX, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARDs dostatočná (REU).
4. u dospelých pacientov pri aktívnej psoriatickej artritíde so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v monoterapii alebo v kombinácii s MTX, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu anti-TNF inhibítormi a DMARDs dostatočná (REU).

Priebeh predchádzajúcich konaní:

- V 09/2015 bol SEK zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov v indikácii pre dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v 2. línii biologickej liečby (užšia indikácia ako v 1. bode vyššie) v balení 2x1 ml/150 mg.
- V 01/2017 bola na vlastný podnet MZ SR rozšírená indikácia podľa zvyšných 3 bodov vyššie (2. - 4.)
- V 01/2020 bolo podľa druhostupňového rozhodnutia zamietnuté rozšírenie indikácie podľa 1. bodu vyššie aj na 1. líniu biologickej liečby.
- V 2/2019 bolo kategorizované balenie SEK 6(2x3)x1 ml/150 mg v rovnakých indikáciách podľa bodov vyššie (1.-4.)

DR nemá s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu pre úhradu lieku Cosentyx v žiadnej z kategorizovaných indikácií. Úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) a zároveň maximálna úhrada vo verejnej lekární za balenie 2x1 ml/150 mg je 1 003,63 €, a za balenie 6(3x2)x1ml/150 mg je 3 010,92 €.

3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko [16]

NICE v 12/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie lieku Cosentyx v podobnej indikácii, t.j. u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou HS, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu. V odporúčaní NICE je preplácanie lieku Cosentyx podmienené zlyhaním, alebo nevhodnosťou pacienta na liečbu adalimumabom (ADA) a poskytnutím dodatočnej zľavy.

Škótsko [17]

SMC v 01/2024 vydal podobné pozitívne stanovisko za rovnakých podmienok ako odporúča NICE t. j. u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou HS, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu a zároveň zlyhali, alebo boli nevhodní na liečbu ADA. Odporúčanie SMC je tiež podmienené dodaním lieku so zľavou.

Kanada [18]

CADTH začal 05/2023 hodnotiť liečivo SEK v indikácii stredne závažnej až závažnej HS. Draft hodnotenia CADTH bol pripravený 08/2023 a poskytnutý DR. V 09/2023 CADTH pripravil odpoveď na komentáre DR. V 09/2023 zasadla komisia expertov. Hodnotenie CADTH je v terajšej dobe pozastavené, bez ďalších informácií.

Nemecko [19]

IQWiG v 09/2023 hodnotil účinnosť SEK v rovnakej indikácii ako je v SPC. IQWiG porovnával účinnosť SEK voči ADA, kde na základe chýbajúcich priamych, alebo nepriamych porovnaní vyhodnotil, že pridaný benefit SEK voči ADA nie je preukázaný a neexistuje náznak pridaného benefitu.

Francúzsko [20]

HAS v 11/2023 vydal hodnotenie SEK v rovnakej indikácii, ako je v SPC. Odporučil zaradenie SEK do zoznamu hradených liekov s úhradou vo výške 15 % ceny. HAS považoval ADA za jediný relevantný komparátor, avšak DR nepreukázal zvýšenú účinnosť voči tomuto komparátoru. HAS posúdil klinický benefit SEK ako nízky a vyhodnotil, že SEK nemá pridanú klinickú hodnotu. Napriek tomu vydal pozitívne odporúčanie pravdepodobne aj po zhodnotení dopadu na rozpočet, účinnosti SEK voči placebo a chronickému charakteru HS s nízkou kvalitou života pacientov.

SÚKL [21]

SÚKL začal v 03/2024 hodnotiť liečivo SEK v indikácii stredne závažnej až závažnej HS po zlyhaní konvenčnej terapie. Túto indikáciu v podaní DR ešte navyše vymedzuje oproti Slovensku len pre pacientov s najmenej 5 zápalovými léziami, ale menej ako 20 fistulami. Zároveň musia lézie postihovať najmenej dve rôzne anatomické časti tela. SÚKL v 07/2024 vydal hodnotiacu správu, v ktorej vydal negatívne stanovisko k úhrade SEK. Komparátorom v žiadosti DR na SÚKL bol ADA, čo zodpovedá indikácii A v NIHO hodnotení. SÚKL nepovažoval účinnosť a bezpečnosť SEK za

podobnú alebo lepšiu ako ADA. DR SÚKL-u nepredložil žiadosť o úhradu v indikácii, ktorá by zodpovedala indikácii B v NIHO hodnotení (porovnanie s SoC), napriek žiadosti SÚKL-u o toto porovnanie.

3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [9]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za 300 mg lieku Cosentyx:

- pre pacientov so stredne závažnou až závažnou HS v 1. línii biologickej liečby vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne vo výške 1 003,63 € za 300 mg, v súlade so ZKL 02/2024.
- pre pacientov so stredne závažnou až závažnou HS v 2. línii biologickej liečby vo výške 1 003,63 €, čo predstavuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne.
- DR požaduje úhradu pre balenie 2 x 1 ml/150 mg (tzv. jednobalenie) a 6 (3 x 2) x 1 ml 150 mg (tzv. trojbalenie). DR uvádza úhradu prepočítanú na 300 mg (a teda úhradu za jednobalenie, alebo tretinu úhrady za trojbalenie).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení IGRA testom:

3. u dospelých pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu HS. **Ďalej len indikácia A.**
4. u dospelých s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek v terapii HS. **Ďalej len indikácia B.**

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po 32 týždňoch podávania lieku zaznamená nedostatočná klinická odpoveď - redukcia abscesov a zápalových nodulov o menej ako 25 %.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).

Indikácia B podľa DR je len zúženie indikácie A. Nakoľko však DR používa tieto indikácie oddelene a pre zvýšenú prehľadnosť NIHO pristupuje k indikáciám ako:

- Indikácia A – 1. a vyššia línia biologickej liečby
- Indikácia B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

Obe indikácie spolu sú v súlade s celou indikáciou v SPC pre pacientov s HS.

3.9 Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii A považujeme za relevantný komparátor adalimumab (ADA). V indikácii B považujeme za relevantný komparátor štandardnú liečbu (z angl. standard of care, SoC) pozostávajúcu z mixu topických a systémových antibiotík, kortikosteroidov, retinoidov, hormonálnej terapie a pod. DR v indikácii A považuje ako ďalší vhodný komparátor tiež SoC (avšak s mierne odlišným zastúpením liečob). Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Adalimumab (ADA) v indikácii A

ADA je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, ktorá patrí medzi inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α). ADA sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky. Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov. U pacientov s HS sa po liečbe ADA pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) [22]. Liečba ADA u pacientov s HS má byť spojená s významným poklesom cytokínov a zápal sprostredkujúcich buniek [23].

Odporúčaný dávkovací režim ADA u dospelých pacientov s HS je počiatočná dávka v 1.deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne v 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň – iniciálna fáza). O dva týždne neskôr (29. deň) sa pokračuje s dávkou 40mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako

dve 40 mg injekcie v jeden deň – udržiavacia fáza). Pokračovanie liečby po 12 týždňoch sa má starostlivo zväziť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil. DR uvažuje dávkovanie ADA v súlade s SPC.

Štandardná liečba (z angl. Standard of Care, SoC) v indikácii B

DR predpokladá 11 rôznych liečob ako súčasť SoC. DR na výpočet úhrady zdravotnej poisťovne používa vážený priemer prepočtov úhrady na deň podľa podielov v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Antibiotiká sú súbor viacerých liečiv, ktoré majú baktericídny účinok. Mechanizmus účinku je rôzny podľa typu liečiva. V liečbe HS predstavujú antibiotiká 1. líniu liečby, prevažne kvôli protizápalovým účinkom spojeným s baktericídnymi a imunomodulačnými účinkami. Antibiotiká sa môžu pri HS podávať vo forme topických krémov alebo ako systémová liečba podávaná intravenóznou, alebo perorálnou cestou [24, 25, 26, 27].

Kortikosteroidy sú súbor viacerých liečiv, ktoré znižujú imunitnú odpoveď a zápalovú reakciu. V liečbe HS sa používajú kortikosteroidy krátkodobo na zmiernenie vzplanutí pri HS vo vyšších štádiách. Dlhodobé užívanie kortikosteroidov sa neodporúča. Kortikosteroidy sa môžu podávať perorálne, topicky, alebo injekciou priamo do lézie [28, 29, 30].

Retinoidy sú skupina liečiv odvodených z vitamínu A (ako napríklad acitretín, izotretinoín). Tieto liečivá sa využívajú ako 2., alebo 3. línia liečby HS. Presný mechanizmus účinku retinoidov ešte nie je objasnený, aj keď sa predpokladá, že pôsobia na keratinizujúcu časť folikulu. Rovnako majú protizápalové účinky, ktorými môžu dopomôcť k liečbe HS. Retinoidy vykazujú vysokú teratogenicitu a nie sú odporúčané pre ženy vo fertilnom veku [31, 32, 33].

Hormonálna terapia môže hlavne u žien privodiť zlepšenie prejavov HS. Na liečbu sa používajú antiandrogenické liečby (napríklad spironolaktón), lieky s antiandrogenickými účinkami (napríklad metformín) a orálne kontraceptíva. Predpokladá sa, že androgénne hormóny zohrávajú úlohu pri vzniku a priebehu HS, avšak mechanizmus tohto účinku nie je objasnený [10, 34].

Dapsón je sulfónový derivát, ktorý účinkuje baktericídne a protizápalovo, čím môže pomáhať pri liečbe HS. Dapsón sprostredkuje imunomodulačnú odpoveď cez vplyv na neutrofile, kvôli čomu môže mať najväčší účinok pri začiatku tvorby novej lézie [10, 35].

Biologická liečba je liečba monoklonálnymi protilátkami, ktoré pôsobia na imunitný systém (napríklad na TNF- α , alebo rôzne zápalové interleukíny), čím znižujú zápalovú reakciu spojenú s HS. Okrem adalimumabu nie je na Slovensku kategorizované iné biologické liečivo. V odporúčaní sa uvádza infliximab a SEK ako ďalšia línia biologickej liečby. Ostatné typy biologických liečob nemajú vysokú kvalitu dôkazu a sú indikované až pre 3. a vyššiu líniu liečby [10, 36].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S výberom ADA ako komparátora v indikácii A a výberom SoC ako komparátora v indikácii B **súhlasíme**. S výberom SoC ako komparátora v indikácii A **nesúhlasíme**. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- ADA je na Slovensku jediná bežne preplácaná biologická liečba pre stredne závažnú, až závažnú HS. Zároveň je podľa odporúčaní UpToDate preferovaná ako biologická liečba v 1. línii, pričom liečba SEK je akceptovateľná ako náhrada za ADA (upravené S1 odporúčania neuvádzajú SEK, pretože v čase vydania odporúčaní ešte neboli publikované dostatočné dôkazy o účinnosti SEK). Podľa údajov dostupných od NCZI z účtu poisťovňa je liečba ADA tretia najpočetnejšia liečba (v počte 356 pacientov hneď po liečbe klindamycínom - 490 a neznámou liečbou - 410). Vysoká početnosť spotreby neznámej liečby v údajoch NCZI vnáša neistotu do použitia týchto dát pre určenie komparátora, avšak máme za to, že ide o špecifickú liečbu pripravenú priamo v lekárnach (tzv. IPLP - individuálne pripravované liečivé prípravky) a iná biologická liečba by nebola evidovaná pod týmto kódom.
- SoC v 1. línii (indikácia A) nepovažujeme za komparátor, nakoľko neočakávame významný podiel pacientov v cieľovej populácii vhodných na SEK, ktorí nebudú užívať ADA v tejto línii. Predpokladáme, že časť pacientov nevhodných na ADA môže byť nevhodná, alebo odmietnuť z rovnakých dôvodov aj použitie SEK.
- SoC v 2. a vyššej línii (indikácia B) považujeme za jediný relevantný komparátor v tejto indikácii. Akceptujeme, že ide o mix liečob, nakoľko v tejto línii je už dôkaz o účinnosti liečob malý a rozdiel medzi účinnosťami liekov je ťažšie rozoznať. Rovnako môže byť viacero týchto liečob podávaných súčasne (ako

napríklad systémové antibiotiká + biologická liečba). Tento komparátor bol akceptovaný aj v hodnotení NICE (16) s podobným zložením typov liečby. DR v zložení SoC udáva aj liečbu infliximabom. Hoci nepovažujeme biologickú liečbu za relevantný komparátor v 2. línii, podiel infliximabu v rámci SoC, ktorý DR udáva je zanedbateľný, a preto sme infliximab ako súčasť SoC akceptovali.

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v 2. línii SoC na Slovensku podľa prieskumu DR

Skupina liečob	Liečivo	Podiel (%)
Antibiotikum	Klindamycín	
	Orálne tetracyklíny	
	Rifampicín	
Kortikosteroid	Orálny prednizolón	
	Intraleziálny triamcinolón	
Retinoid	Izotretinoín	
	Acitretín	
Imunosupresívum	Cyklosporín	
Hormonálna liečba	Orálne kontraceptíva	
Antiinfektikum	Dapsón	
Biologická liečba	Infliximab	

Zdroj: [9]

3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikáciách, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia, nepovažujeme za relevantné komparátory v 1. a 2. línii biologickej liečby iné biologické liečby (okrem ADA, SEK a infliximabu) a chirurgický zákrok. V 1. línii biologickej liečby nepovažujeme za relevantný komparátor ani SoC.

Iná biologická liečba (ustekinumab, bimekizumab a pod.) nie je na Slovensku bežne preplácaná v danej indikácii. Z údajov dostupných z NCZI bola jediná biologická liečba iná ako SEK a ADA predpísaná za rok 2022 v indikácii HS ešte brodalumab, infliximab a risankizumab (v počtoch 6, 4 a 2 pacienti na liečbu). Zastúpenie biologickej liečby na výnimku nepovažujeme za dostatočne významné, aby sme ju považovali za samostatný komparátor.

Chirurgický zákrok považujeme za prídavnú liečbu v takmer každom štádiu ochorenia. Medikamentózna liečba môže byť podaná aj napriek plánovaniu chirurgického zákroku pre zmiernenie akútnych príznakov a pre ľahšiu operovateľnosť. Potrebu radikálneho chirurgického zákroku uvažujeme až po zlyhaní iných medikamentózných liečob a preto chirurgický zákrok nepovažujeme ako komparátor pre druhú líniu biologickej liečby.

SoC v 1. línii biologickej liečby nepovažujeme za relevantný komparátor, kvôli dôvodom uvedeným v diskusii vyššie. V 1. línii biologickej liečby považujeme ADA za jediný vhodný komparátor. V údajoch dostupných z NCZI z účtu poistenca je liečba ADA tretia najpočetnejšia liečba (hneď po liečbe klindamycínom a neznámou liečbou).

3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [9]

DR predpokladá prínos SEK voči SoC na základe výsledkov dvoch klinických štúdií SUNSHINE (NCT03713619) a SUNRISE (NCT03713632). DR predpokladá prínos voči ADA vo farmako-ekonomickom modelovaní len na základe naivného nepriameho porovnania. DR očakáva pri podaní SEK v porovnaní s podaním placebo zníženie tvorby nových zápalových lézií, zníženie počtu vzplanutí a počtu abscesov a uzlov. DR tiež očakáva významný vplyv SEK na úľavu od bolesti a zlepšenie kvality života. [REDACTED].

Odborník predpokladá, že SEK bude mať významný klinický prínos, pričom za dôležité ukazovatele považuje pokles aktivity ochorenia na základe systémov PGA, Hurley alebo HiSCR.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Indikácia A – 1. a vyššia línia biologickej liečby

DR ako dôkaz o klinickom prínose sekukinumabu (SEK) voči komparátoru adalimumab (ADA) predložil naivné porovnanie, čo nepovažujeme za porovnanie s dostatočnou metodologickou kvalitou. Po vyzvaní NIHO na dodanie dôkazu s vyššou metodologickou kvalitou DR dodal výsledky zo sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a simulovaného porovnania liečob (STC, z angl. simulated treatment comparison) na základe ktorých DR predpokladal [REDACTED] SEK voči ADA. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli 50 % odpovede hodnotenej indexom klinickej odpovede hidradenitis suppurativa (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR50) bol [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ2W [REDACTED]. Podobné výsledky boli dosiahnuté aj vo vykonanom STC pre ukazovatele priemerného poklesu lézií a v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami. **Predložené nepriame porovnania [REDACTED] SEK voči ADA.** [REDACTED] Na základe predložených dôkazov nebola preukázaná lepšia, alebo podobná účinnosti SEK voči ADA.

Indikácia B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

Podanie SEK preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti placebo (PLA) v morbidite a kvalite života. SEK oproti PLA nepreukazoval významný rozdiel v mortalite alebo bezpečnosti. Vyššie dávkovanie SEK nepreukázalo lepšiu účinnosť ako nižšie dávkovanie. Výsledky účinnosti voči PLA považujeme v tejto línii liečby za akceptovateľnú náhradu porovnania so štandardnou liečbou (z angl. Standard of Care, SoC), avšak nakoľko v štúdiách bolo iba [REDACTED] % pacientov liečených konkomitantnou liečbou antibiotikami a žiadnym iným liečivom zo SoC, tento predpoklad vnáša do výsledku extrémnu neistotu.

V štúdií SUNSHINE dosiahlo v 16. týždni 50 % odpovedí hodnotenú indexom klinickej odpovede hidradenitis suppurativa (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR50) 45 % pacientov v ramene s dávkovaním SEK každé 2 týždne (SEKQ2W), 42 % pacientov v ramene s dávkovaním SEK každé 4 týždne (SEKQ4W) a 34 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) bol 1,75 (95 % CI 1,12 – 2,73; p = 0,007) pre rameno SEKQ2W v prospech SEK a 1,48 (95 % CI 0,95 – 2,32; p = 0,0418) pre rameno SEKQ4W.

V štúdií SUNRISE dosiahlo v 16. týždni odpoveď HiSCR50 42 % pacientov v ramene SEKQ2W, 46 % pacientov v ramene SEKQ4W a 31 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný OR bol 1,64 (95 % CI 1,05 – 2,55; p = 0,0149) pre rameno SEKQ2W v prospech SEK a 1,90 (95 % CI 1,22 – 2,96; p = 0,0022) pre rameno SEKQ4W.

Odpoveď HiSCR50 bola dlhodobo udržaná v oboch štúdiách u väčšiny pacientov aj v 52. týždni.

V ukazovateľoch pokles počtu lézií a podiel pacientov so vzplanutiami bol preukázaný prínos SEK voči PLA, keďže pre každé dávkovanie bola aspoň v jednej zo štúdií dosiahnutá štatistická významnosť.

Nenašiel sa významný štatistický, alebo numerický rozdiel medzi dávkovaním SEKQ2W a SEKQ4W. **Vyššia účinnosť dávkovania SEKQ2W nie je preukázaná a dá sa predpokladať, že dávkovania SEKQ2W a SEKQ4W sú zameniteľné pri zachovaní podobnej účinnosti.**

Výsledky porovnania SEK voči PLA pre pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou a bez predchádzajúcej biologickej liečby vychádzali podobne medzi týmito podskupinami, čo naznačuje, že **relatívny efekt SEK môže byť zachovaný pre obe tieto podskupiny.**

Štúdie SUNSHINE a SUNRISE poskytujú výsledky zo sledovania pacientov do 52. týždňa, avšak dlhodobý účinok SEK je neistý.

Kvalita života podľa dotazníka EQ-5D-3L (z angl. The EuroQol five-dimensions three-level) **bola v 16. týždeň** [redacted] u pacientov dostávajúcich SEK (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]) oproti PLA (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]). **SEK zlepšil oproti PLA kvalitu života hodnotenú podľa odpovede (pokles skóre o viac ako 5 bodov) z dotazníka pre kožné ochorenie DLQI** (z angl. dermatology life quality index). Táto odpoveď bola udržaná aj do 52. týždňa.

Neboli zistené významné rozdiely SEK voči PLA v bezpečnosti. Z pohľadu bezpečnosti boli výskyt akýchkoľvek nežiaducich udalostí (AE) vo všetkých ramenách vyvážené v oboch štúdiách.

Extrémna neistota vyplýva z problémov v externej validite štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Tie sú spôsobené **dĺžkou sledovania pacientov v štúdiách, výrazne odlišným zastúpením liečob v ramene SoC a nízkym podielom pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou** oproti klinickej praxi na Slovensku a požadovanej indikácii. **To môže nadhodnocovať účinok SEK voči SoC a porovnanie je extrémne neisté.**

4.2 Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované klinické štúdie (RCT), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa, u ktorých bol podávaný SEK a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie kontrolované jedine placebom (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie (Tabuľka 5).

DR v žiadosti modeluje účinnosť SEK voči ADA pomocou naivného nepriameho porovnania s rôznymi zdrojmi údajov.

Pri výzve na opravu č. 1 sme požadovali, aby DR dodal porovnanie SEK s ADA v dostatočnej metodologickej kvalite. DR dodal výsledky zo sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a simulovaného porovnania liečob (STC, z angl. simulated treatment comparison) [37].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03713619	SUNSHINE	SEKQ4W: SEKQ2W	PLA	(180:181):180	ukončená
NCT03713632	SUNRISE	SEKQ4W: SEKQ2W	PLA	(180:180):183	ukončená

SEKQ4W – sekukinumab podávaný raz za 4 týždne; SEKQ2W – sekukinumab podávaný raz za 2 týždne, PLA – placebo

Zdroj: [38, 39]

Na základe výsledkov z týchto nepriamych porovnaní DR predpokladá [redacted], avšak vo farmako-ekonomickom modeli preferuje naivné porovnanie. Nakoľko naivné porovnanie nepovažujeme za metodologicky postačujúce, nezahŕňame ho v klinickom hodnotení.

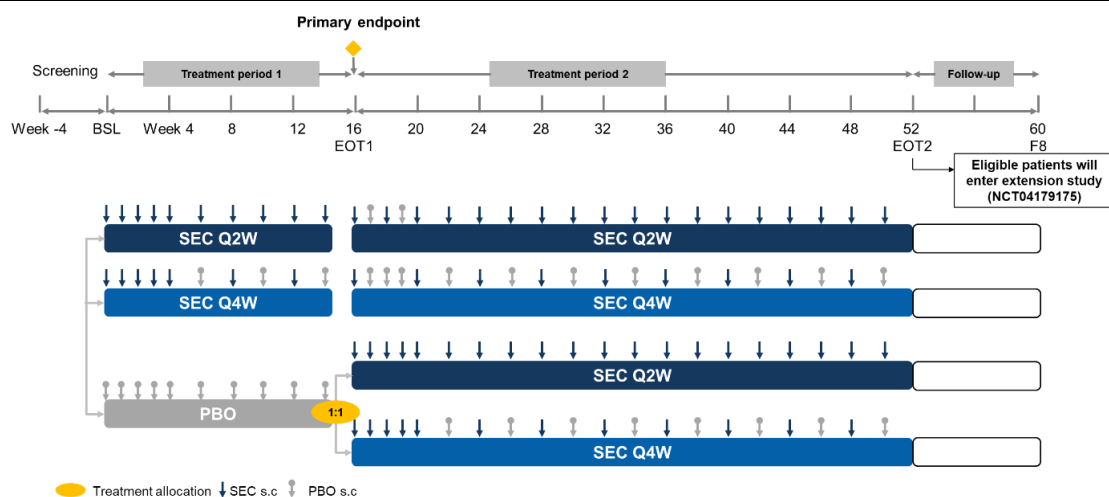
4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdie SUNSHINE a SUNRISE [38, 39]

Štúdie SUNSHINE a SUNRISE boli dvojito zaslepené multicentrické štúdie fázy 3 s dvoma intervenčnými ramenami a jedným ramenom s placebom, porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť SEK voči placebo. V intervenčných ramenách bol podávaný SEK v dávke 300 mg buď každé 2 týždne (SEKQ2W) v jednom ramene, alebo každé 4 týždne (SEKQ4W) v druhom ramene, v oboch prípadoch s prvými piatimi dávkami v odstupe 1 týždeň ako iniciálna dávka. Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní do ramien v pomere 1 : 1 : 1. Po 16. týždni boli všetci pacienti z ramena PLA znova randomizovaní do ramena SEKQ2W alebo SEKQ4W, pacienti pôvodne v ramenách intervencie pokračovali vo svojej pridelenej liečbe. Sponzorom štúdií bol Novartis. Schému dizajnu štúdií SUNSHINE a SUNRISE uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Vo výzve č. 1 sme si vyžiadali dáta o podskupinovej analýze pre pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou (bio-vystavení pacienti) a bez predchádzajúcej biologickej liečby (bio-naivní pacienti). DR dodal údaje o účinnosti SEK v týchto podskupinách pre ukazovateľ HiSCR výlučne pre ramená SEKQ2W a SEKQ4W. Existujú verejne dostupné výsledky z podskupinovej analýzy pre bio-vystavených a bio-naivných pacientov, ktoré sme využili na doplnenie informácií o účinnosti SEK voči PLA v týchto podskupinách [40, str. 232].

Obrázok 2: Dizajn štúdií SUNSHINE a SUNRISE



Zdroj: [9]

DR NMA [37]

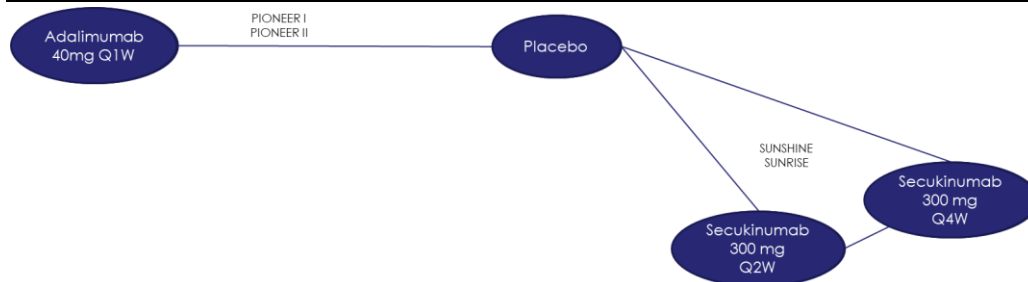
DR NMA porovnáva účinnosť SEKQ2W a SEKQ4W voči ADA pre populáciu pacientov nevystavenú predchádzajúcej biologickej liečbe (celá populácia pre štúdie zahrňujúce ADA, subpopulácia pre štúdie zahrňujúce SEK). RCTs boli analyzované metódou fixed-effects (FE) a random-effects (RE) bayesiánskeho modelu. Porovnávací sieť je na obrázku nižšie (Obrázok 3). Do NMA vstupovali 4 RCT fázy III, v ktorých bol zahrnutý buď ADA alebo SEK (Tabuľka 6). Exklúzne kritériá zaradených štúdií boli podobné (pre bio-naivnú populáciu).

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v DR NMA

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia ¹	Komparátor ¹	Počet pacientov
NCT03713619	SUNSHINE	SEKQ4W: SEKQ2W	PLA	(141:137):134
NCT03713632	SUNRISE	SEKQ4W: SEKQ2W	PLA	(138:144):135
NCT01468207	PIONEER I	ADA	PLA	153:154
NCT01468233	PIONEER II	ADA	PLA	163:163

Zdroj: [37]

Obrázok 3: Porovnávací sieť ADA voči SEK z DR NMA



Zdroj: [37]

DR STC

STC vychádzalo z rovnakých údajov ako DR NMA. STC sa vykonalo v 3 rôznych scenároch zohľadňujúc 3 rôzne výbery potenciálnych modifikátorov účinku liečby (TEM, z angl. treatment effect modifier). Výber TEM pre každý model uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Prehľad použitých TEM pre modely STC

Scenár	Použité TEM	
	Rovnaké TEM	Odlíšné TEM
STC1	Pohlavie, Trvanie HS, Fajčenie, Hurley štádium	-
STC2	Pohlavie, Trvanie HS, Fajčenie, Hurley štádium	Vek, Rasa, BMI, Východiskové vnímanie bolesti merané dotazníkom NRS, Východiskové hodnoty DLQI, Východiskový počet lézií, Podiel drenujúcich fistúl
STC3	Pohlavie, Trvanie HS, Fajčenie, Hurley štádium	BMI, Východiskový počet lézií

Zdroj: [37]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele [38, 39]

Mortalita

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako ukazovateľ účinnosti.

Morbidity

HiSCR50 je podiel pacientov s aspoň 50 % poklesom abscesov a zápalových uzlov (z angl. Abscess and inflammatory Nodule, AN) v 16. týždni v porovnaní s východiskovým počtom od podania liečby alebo randomizácie.

Pokles počtu lézií sa udáva ako percentuálna zmena počtu AN v 16. týždni od východiskovej hodnoty.

Podiel pacientov so vzplanutiami sa udáva ako percento účastníkov, ktorí zažili aspoň jedno vzplanutie počas 16 týždňov. Vzplanutie je definované ako najmenej 25 % zvýšenie počtu AN s minimálnym zvýšením o 2 AN v porovnaní s východiskovou hodnotou.

DR NMA vyhodnocovala rovnaké ukazovatele ako sú uvedené vyššie. DR STC bola vykonaná iba na ukazovateli HiSCR50. Výsledky pre porovnanie v ukazovateľoch HiSCR50 a podielu pacientov so vzplanutiami boli reportované ako OR. Výsledky pre porovnanie v ukazovateli pokles počtu lézií boli reportované ako priemerný rozdiel v poklese tohto podielu.

Kvalita života

EQ-5D-3L (z angl. The EuroQol five-dimensions three-level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň

závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-3L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

Dermatologický index kvality života (z angl. dermatology life quality index, DLQI) je 10-položkový index všeobecného dermatologického postihnutia určený na hodnotenie kvality života v súvislosti so zdravím (HRQoL) u dospelých jedincov s kožnými ochoreniami, ako je ekzém, psoriáza, akné a vírusové bradavice. Dotazník zahŕňa oblasti denných aktivít, voľného času, osobných vzťahov, symptómov a pocitov, liečby a práce/školy. Každá položka má štyri kategórie odpovedí v rozsahu od 0 (vôbec nie) po 3 (veľmi veľa). „Nie je relevantné“ je tiež platná odpoveď a je hodnotená ako 0. Celkové skóre DLQI je súčtom 10 otázok. Skóre sa pohybuje od 0 do 30, pričom vyššie skóre naznačuje väčšie narušenie kvality života. Odpoveď v DLQI je definovaná ako pokles skóre o 5 a viac bodov oproti východiskovým hodnotám.

DR NMA porovnávala kvalitu života v ukazovateli DLQI odpovede. Výsledky boli reportované ako OR.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdií SUNRISE a SUNSHINE boli zaradení dospelí pacienti s diagnózou HS trvajúcou aspoň rok v stredne závažnom až závažnom štádiu definovanom ako pacient s aspoň 5 AN a zároveň so zápalovými léziami prítomnými v dvoch odlišných anatomických oblastiach.

Do štúdií neboli zaradení pacienti, ktorí mali počet kožných tunelov 20 a viac. Neboli zaradení pacienti s iným aktívnym kožným ochorením, alebo s prebiehajúcim zápalovým ochorením potrebusím liečbu zakázanými liečivami (biologické a nebiologické imunomodulačné liečivá, kortikosteroidy, topické a systémové antibiotiká⁹). Neboli zaradení pacienti s lymfoproliferatívnym ochorením v anamnéze alebo s akýmkoľvek malígnym ochorením orgánového systému (či už liečeným, alebo neliečeným v priebehu posledných 5 rokov) bez ohľadu na to, či existujú dôkazy o lokálnej recidíve alebo metastázach. Neboli zaradené tehotné alebo dojčiace ženy.

Časti pacientov bola povolená konkomitantná liečba antibiotikami (v tomto prípade tetracyklín, minocyklín a doxycyklín). Zároveň každý pacient mal v prípade potreby do 16. týždňa povolené prejsť na záchranú terapiu doxycyklínom alebo minocyklínom.

Do DR NMA boli zaradené štúdie s populáciou dospelých a adolescentov (≥ 12 rokov) so stredne závažnou až závažnou HS.

Opis populácie zo štúdií

V štúdiách SUNSHINE a SUNRISE bol priemerný vek pacientov 36 rokov, zastúpenie žien 56,3 % (združené dáta z oboch štúdií pre všetky ramená). Približne 3,7 % pacientov bolo v štádiu I ochorenia podľa Hurleyho klasifikácie, 59,0 % v štádiu II a 37,3 % v štádiu III. Predchádzajúcej systémovej biologickej liečbe bolo vystavených 23,5 % pacientov a predchádzajúcej systémovej antibiotickej liečbe 82,9 %. Konkomitantnú liečbu antibiotikami užívalo ■■■ % pacientov a záchranú liečbu systémovými antibiotikami ■■■ %. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Porovnanie patientskych charakteristík medzi štúdiami SUNSHINE a SUNRISE oproti PIONEER I a PIONEER II použitými v DR NMA uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Patientske populácie boli vyrovnané v charakteristikách veku, rasy, BMI, východiskových hodnôt NRS, DLQI, počtu lézií a podiele pacientov s drenážnou fistulou. V populáciách v štúdiách PIONEER mali pacienti dlhšie HS (v priemere o 2 roky), väčší podiel fajčiarov (o 7 percentuálnych bodov), menší podiel mužov (o 10 percentuálnych bodov) a väčší podiel pacientov bol v štádiu Hurley III (o 9 percentuálnych bodov).

⁹ Okrem časti pacientov s povolenou konkomitantnou liečbou

Tabuľka 8: Pacientske charakteristiky zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE

Charakteristiky	SUNSHINE				SUNRISE			
	SEK Q2W N=181	SEK Q4W N=180	PLA N=180	Celkovo	SEK Q2W N=180	SEK Q4W N=180	PLA N=183	Celkovo
Vek udávaný v rokoch života, n (%)								
<30	58 (32)	69 (38)	51 (28)	178 (33)	52 (29)	60 (33)	57 (31)	58 (32)
30-<40	56 (31)	45 (25)	70 (39)	171 (32)	48 (27)	61 (34)	65 (36)	56 (31)
40-<65	64 (35)	63 (35)	58 (32)	185 (34)	77 (43)	57 (32)	59 (32)	64 (35)
≥ 65	3 (2)	3 (2)	1 (1)	7 (1)	3 (2)	2 (1)	2 (1)	3 (2)
Pohlavie, n (%)								
Muži	79 (44)	80 (44)	78 (43)	237 (44)	82 (46)	77 (43)	78 (43)	237 (43)
Ženy	102 (56)	100 (56)	102 (57)	304 (56)	98 (54)	103 (57)	105 (57)	306 (56)
Váha (kg), n (%)								
<90	82 (45)	80 (44)	83 (46)	245 (45)	86 (48)	89 (49)	92 (50)	267 (49)
≥65	99 (55)	100 (56)	97 (54)	296 (55)	94 (52)	91 (51)	91 (50)	276 (51)
Východisková hodnota - štádium podľa Hurleyho klasifikácie, n (%)								
I	7 (4)	10 (6)	8 (4)	25 (5)	6 (3)	6 (3)	3 (2)	15 (3)
II	104 (58)	107 (59)	121 (67)	332 (61)	92 (51)	106 (59)	110 (60)	308 (57)
III	70 (39)	63 (35)	51 (28)	184 (34)	82 (46)	68 (38)	70 (38)	220 (41)
Predchádzajúca expozícia systémovej biologickej liečbe, n (%)								
Áno	44 (24)	39 (22)	46 (26)	129 (24)	36 (20)	42 (23)	48 (26)	126 (23)
Nie	137 (76)	141 (78)	134 (74)	412 (76)	144 (80)	138 (77)	135 (74)	417 (77)
Predchádzajúca expozícia systémovej antibiotickej liečbe, n (%)								
Áno	146 (81)	149 (83)	150 (83)	445(82)	151 (84)	152 (84)	151 (83)	454 (84)
Nie	35 (19)	31 (17)	30 (17)	96 (18)	29 (16)	28 (16)	32 (18)	89 (16)

Zdroj: [9]

Tabuľka 9: Pacientske charakteristiky zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE voči PIONEER I a PIONEER II

Charakteristika	SUNSHINE a SUNRISE	PIONEER I a PIONEER II
Priemerný vek		
Pohlavie (% mužov)		
Priemerné trvanie HS (roky)		
Rasa (% biela rasa)		
Priemerné BMI		
Fajčenie (%)		
Hurley štádium (% štádium III)		
Východiskové priemerné NRS ¹⁰		
Východiskové priemerné DLQI		
Východiskový počet lézií		
Drenujúce fistuly (%)		

Zdroj: [37]

4.2.4 Čas analýzy dát

Primárny a sekundárne cieľové ukazovatele boli v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE vyhodnotené v 16. týždni od podania liečby alebo randomizácie. Pacienti z ramena PLA následne prešli do ramena SEKQ2W, alebo SEKQ4W, kde boli sledovaní do 52. týždňa od začiatku štúdií. Obe štúdie sú dokončené. Pacienti mohli ďalej pokračovať v štúdiu NCT04179175, ktorá sledovala dlhodobú účinnosť SEK a efekt prerušenia liečby SEK.

V DR NMA boli použité údaje zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Zároveň boli použité údaje zo štúdií PIONEER I a PIONEER II, ktoré sledovali pacientov do 12. týždňa. Obe štúdie PIONEER už boli dokončené v čase vykonania nepriameho porovnania.

¹⁰ Dotazník merajúci bolesť

4.3 Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Mortalita sa sledovala v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Počas hodnotenia bezpečnosti v 16. týždni nebolo zaznamenané úmrtie v žiadnom ramene. Pri predĺženom sledovaní 52 týždňov došlo k dvom úmrtiam v štúdii SUNRISE u pacientov na dávkovaní Q4W (jeden pacient v intervenčnom ramene a druhý pacient z ramena PLA, ktorý prešiel na SEKQ4W). Obe úmrtia boli vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou.

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

HiSCR50 [41, 37]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov z úplného analytického súboru (z angl. full analysis test, FAS – všetci pacienti, ktorí neboli mis-randomizovaní¹¹) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

V štúdii SUNSHINE dosiahlo v 16. týždni odpoveď hodnotenú indexom HiSCR50 45 % pacientov v ramene SEKQ2W, 42 % pacientov v ramene SEKQ4W a 34 % pacientov v ramene s placebom. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) bol 1,75 (95 % CI 1,12 – 2,73; $p = 0,007$) v prospech sekukinumabu pre SEKQ2W a 1,48 (95 % CI 0,95 – 2,32; $p = 0,0418$) pre SEKQ4W. Vzhľadom na vopred špecifikovanú hierarchiu testovania bola štatistická významnosť dosiahnutá len v ramene s dávkovaním Q2W ($p = 0,0070$) a nie v ramene s dávkovaním Q4W ($p = 0,0418$).

V štúdii SUNRISE dosiahlo v 16. týždni odpoveď hodnotenú indexom HiSCR50 42 % pacientov v ramene SEKQ2W, 46 % pacientov v ramene SEKQ4W a 31 % pacientov v ramene s placebom. Odhadovaný OR bol 1,64 (95 % CI 1,05 – 2,55; $p = 0,0149$) pre SEKQ2W v prospech SEK a 1,90 (95 % CI 1,22 – 2,96; $p = 0,0022$) pre SEKQ4W. Obe dávkovania dosiahli v štúdii SUNRISE štatistickú významnosť.

Táto odpoveď bola dlhodobo udržaná aj v 52. týždni (Obrázok 4, Obrázok 5). V štúdii SUNSHINE si udržalo odpoveď 76 % respondérov v ramene SEKQ2W a 81 % respondérov v ramene SEKQ4W. V štúdii SUNRISE si udržalo odpoveď 84 % respondérov v ramene SEKQ2W a 77 % respondérov v ramene SEKQ4W. Zároveň v ramene PLA došlo k nárastu pacientov s dosiahnutou dlhodobou odpoveďou HiSCR50 (do 52. týždňa) po prechode do ramena SEKQ2W, alebo SEKQ4W. V štúdii SUNSHINE bolo v 52. týždni po prechode na SEK z ramena PLA s dlhodobou odpoveďou HiSCR50 49 % pacientov a v štúdii SUNRISE 55 %.

Odhadovaný OR z vykonanej NMA (RE model) pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli HiSCR50 bol [redacted] (95 % CrI [redacted]) pre SEKQ4W [redacted] a [redacted] (95 % CrI [redacted]) pre SEKQ2W. Podobné výsledky pre HiSCR boli dosiahnuté aj vo vykonanom STC pre všetky 3 typy modelov. Pre STC1 bolo odhadované OR [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ4W [redacted] a [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ2W. Pre STC2 bolo odhadované OR [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ4W [redacted] a [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ2W. Pre STC3 bolo odhadované OR [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ4W [redacted] a [redacted] (95 % CI [redacted]) pre SEKQ2W. Výsledky pre SCT modely aj NMA uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

¹¹ Medzi štúdiami bol mis-randomizovaný iba jeden pacient v štúdii SUNRISE, ktorý bol vylúčený z testovania. Nakoľko pacienti boli analyzovaní podľa liečby, na ktorú boli randomizovaní, analytický súbor je identický so súborom pacientov, ktorých bol úmysel liečiť.

Tabuľka 10: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera odpovede a pomer šancí

Parametre	SUNSHINE			SUNRISE		
	SEKQ2W n=181	SEKQ4W n=180	PLA n=180	SEKQ2W n=180	SEKQ4W n=180	PLA n=183
Primárna analýza FAS						
Počet pacientov	181	180	180	180	180	183
Miera odpovede HiSCR50	45 %	42 %	34 %	42 %	46 %	31 %
Pomer šancí (95 % CI)	1,75 (1,12 – 2,73)	1,48 (0,95 – 2,32)		1,64 (1,05 – 2,55)	1,90 (1,22 – 2,96)	
p-hodnota	0,007	0,0418*		0,0149	0,0022	

*Nedosiahnutá štatistická významnosť kvôli hierarchii testovania

Zdroj: [9]

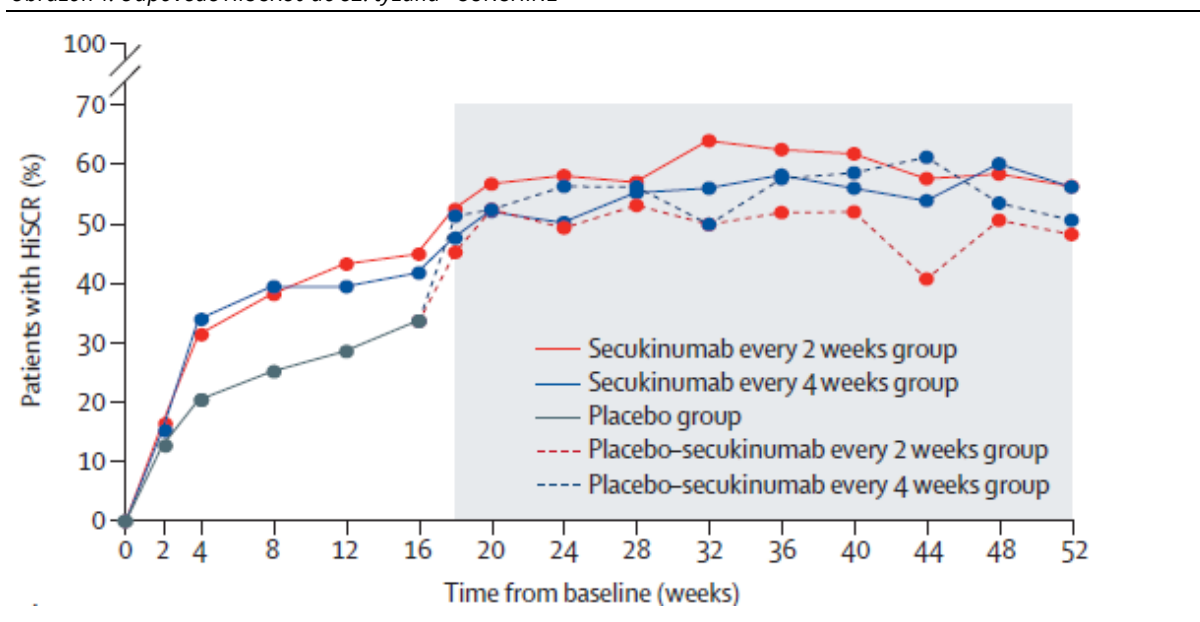
Tabuľka 11: Výsledky NMA a STC v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru –pomer šancí

Porovnanie	Scenár	OR (95 % CI/CrI*)
SEKQ2W voči ADA	STC 1	
	STC 2	
	STC 3	
	NMA	
SEKQ4W voči ADA	STC 1	
	STC 2	
	STC 3	
	NMA	

*CI pre STC a CrI pre NMA

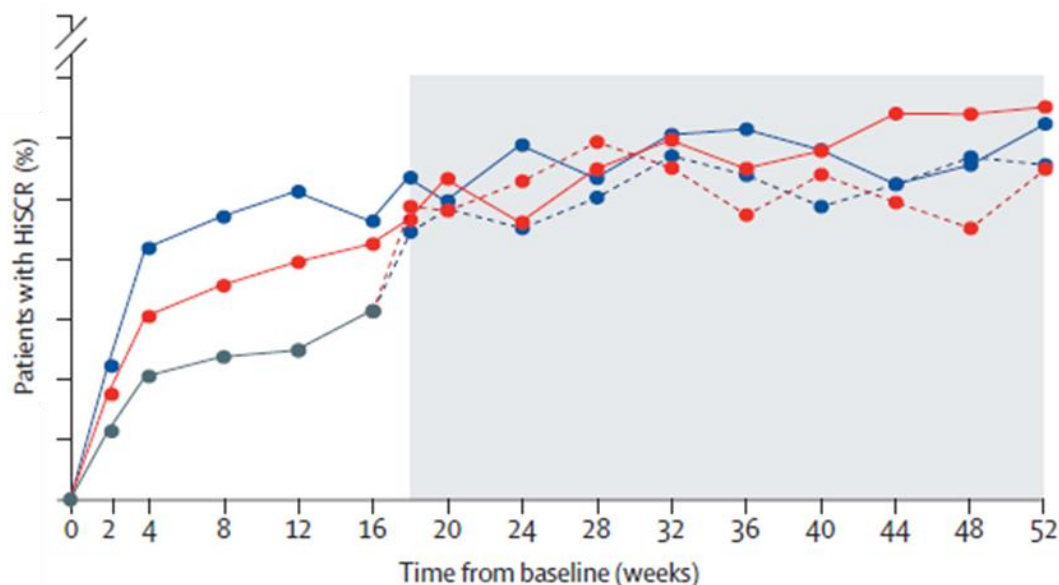
Zdroj: [37]

Obrázok 4: Odpovede HiSCR50 do 52. týždňa - SUNSHINE



Zdroj: [9]

Obrázok 5: Odpovede HiSCR50 do 52. týždňa - SUNRISE



Zdroj: [9]

HiSCR50 – podskupinová analýza [40, odpoveď DR na výzvu č. 1]

Podrobnosti o výsledkoch podskupinovej analýzy pre bio-vystavených a bio-naivných pacientov sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Z bio-vystavených pacientov dosiahlo v 16. týždni odpoveď hodnotenú indexom HiSCR50 ■ % v ramene SEKQ2W a ■ % v ramene SEKQ4W. Odhadovaný OR voči PLA bol 1,60 (95 % CI 0,83 – 3,08) v prospech SEKQ2W a 1,67 (95 % CI 0,86 – 3,22) pre SEKQ4W. Tieto výsledky nedosiahli štatistickú významnosť. Z bio-naivných pacientov dosiahlo v 16. týždni odpoveď hodnotenú indexom HiSCR50 ■ % v ramene SEKQ2W a ■ % v ramene SEKQ4W. Odhadovaný OR voči PLA bol 1,64 (95 % CI 1,15 – 2,33) v prospech SEKQ2W a 1,61 (95 % CI 1,13 – 2,29) v prospech SEKQ4W. Tieto výsledky dosiahli štatistickú významnosť.

Tabuľka 12: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli HiSCR50 v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera odpovede a pomer šancí

Parametre	Bio-vystavení		Bio-naivní	
	SEKQ2W	SEKQ4W	SEKQ2W	SEKQ4W
Počet pacientov	80	81	281	279
Miera odpovede HiSCR50 v 16. týždni	■	■	■	■
Pomer šancí (95 % CI)	1,60* (0,83 – 3,08)	1,67* (0,86 – 3,22)	1,64 (1,15 – 2,33)	1,61 (1,13 – 2,29)

*štatisticky nevýznamný výsledok

Zdroj [40, odpoveď na výzvu č. 1]

Pokles počtu lézií [37, 41]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii FAS sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). V štúdiu SUNSHINE dosiahli pacienti v 16. týždni priemerný pokles počtu lézií -47 % v ramene SEKQ2W, -42 % v ramene SEKQ4W a -24 % v ramene s PLA. Odhadovaný rozdiel priemerov podľa metódy najmenších štvorcov (z angl. least squares mean, LSM) bol -23 p.b.¹² (95 % CI -34 p.b. až -12 p.b.; p < 0,0001) pre SEKQ2W v prospech SEK a -19 p.b. (95 % CI -29 p.b. až -8 p.b.; p = 0,0004) pre SEKQ4W. Vzhľadom na vopred špecifikovanú hierarchiu testovania bola štatistická významnosť dosiahnutá len v ramene s dávkovaním Q2W (p < 0,0001) a nie v ramene s dávkovaním Q4W (p = 0,0004).

¹² percentuálne body, p.b.

V štúdií SUNRISE dosiahli pacienti v 16. týždni priemerný pokles počtu lézií -39 % v ramene SEKQ2W, -46 % v SEKQ4W a -22 % v ramene s PLA. Odhadovaný rozdiel LSM bol -16 p.b. (95 % CI -29 p.b. až -4 p.b.; p = 0,0051) pre SEKQ2W v prospech SEK a -23 p.b. (95 % CI -35 p.b. až -11 p.b.; p = 0,0001) pre SEKQ4W. Obe dávkovania dosiahli v štúdií SUNRISE štatistickú významnosť.

Odhadovaný priemerný rozdiel poklesu lézií z vykonanej NMA (RE model) pre porovnanie SEK voči ADA bol ■■■ p.b. (95 % CrI ■■■ p.b.) pre SEKQ4W ■■■ a ■■■ p.b. (95 % CrI ■■■ p.b.) pre SEKQ2W ■■■.

Tabuľka 13: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli poklesu počtu lézií v populácii pacientov z úplného analytického súboru – priemerný pokles a rozdiel priemerov podľa metódy najmenších štvorcov (z angl. least squares mean, LSM)

Parametre	SUNSHINE			SUNRISE		
	SEKQ2W n=181	SEKQ4W n=180	PLA n=180	SEKQ2W n=180	SEKQ4W n=180	PLA n=183
Primárna analýza FAS						
Počet pacientov	181	180	180	180	180	183
Priemerný pokles lézií	-47 %	-42 %	-24 %	-39 %	-46 %	-22 %
Rozdiel LSM	-23 p.b. (-34 až -12 p.b.)	-19 p.b. (-29 až -8 p.b.)		-16 p.b. (-29 až -4 p.b.)	-23 p.b. (-35 až -11 p.b.)	
p-hodnota	<0,0001	0,0004*		0,0051	0,0001	

*Nedosiahnutá štatistická významnosť kvôli hierarchii testovania

Zdroj [9]

Podiel pacientov so vzplanutiami [37, 41]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii FAS sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). V štúdií SUNSHINE zaznamenalo do 16. týždňa aspoň jedno vzplanutie 15 % pacientov v ramene SEKQ2W, 23 % pacientov v ramene SEKQ4W a 29 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný OR bol 0,42 (95 % CI 0,25 – 0,73; p = 0,0010) pre SEKQ2W v prospech SEK a 0,71 (95 % CI 0,43 – 1,17; p = 0,093) pre SEKQ4W. Štatistická významnosť bola dosiahnutá len v ramene s dávkovaním Q2W (p = 0,0010) a nie v ramene s dávkovaním Q4W (p = 0,093).

V štúdií SUNRISE zaznamenalo do 16. týždňa aspoň jedno vzplanutie 20 % pacientov v ramene SEKQ2W, 16 % pacientov v ramene SEKQ4W a 27 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný OR bol 0,68 (95 % CI 0,41 – 1,14; p = 0,073) pre SEKQ2W v prospech SEK a 0,49 (95 % CI 0,29 – 0,84; p = 0,0049) pre SEKQ4W. Štatistická významnosť bola dosiahnutá len v ramene s dávkovaním Q4W (p = 0,0049) a nie v ramene s dávkovaním Q2W (p = 0,073).

Odhadovaný OR z vykonanej NMA (RE model) pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami bol ■■■ (95 % CrI ■■■) pre SEKQ4W ■■■ a ■■■ (95 % CrI ■■■) pre SEKQ2W.

Tabuľka 14: Výsledky klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami v populácii pacientov z úplného analytického súboru – miera počtu vzplanutí a pomer šancí

Parametre	SUNSHINE			SUNRISE		
	SEKQ2W n=181	SEKQ4W n=180	PLA n=180	SEKQ2W n=180	SEKQ4W n=180	PLA n=183
Primárna analýza FAS						
Počet pacientov	181	180	180	180	180	183
Miera počtu vzplanutí	15 %	23 %	29 %	20 %	16 %	27 %
Pomer šancí (95 % CI)	0,42 (0,25 – 0,73)	0,71 (0,43 – 1,17)		0,68 (0,41 – 1,14)	0,49 (0,29 – 0,84)	
p-hodnota	0,0010	0,093*		0,073*	0,0049	

*Nedosiahnutá štatistická významnosť

Zdroj [9]

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-3L [9]

Z poolovaných dát zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE bola kvalita života v 16. týždeň [redacted] u pacientov dostávajúcich SEK¹³ (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]) oproti PLA (priemer ± SD; [redacted] ± [redacted]; [redacted]). [redacted]

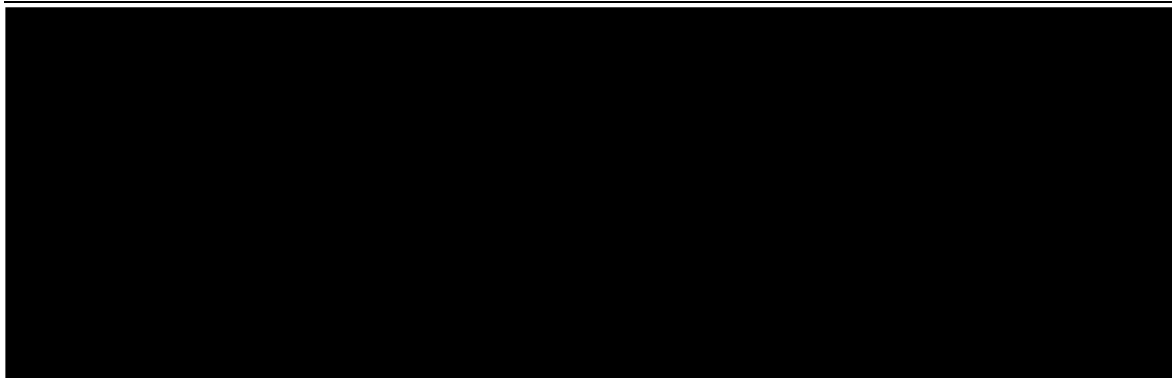
[redacted]. Priemerné hodnoty z dotazníka EQ-5D-3L v 16. týždni rozdelené podľa liečby a HiSCR odpovede uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). Hodnoty z vizuálneho hodnotiaceho skóre (z angl. visual analogue scale, VAS) uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 6).

Tabuľka 15: Priemerné hodnoty z dotazníka EQ-5D-3L v 16. týždeň rozdelené podľa liečby a HiSCR odpovede

16 Week	SEKQ2W		SEKQ4W		PLA		SEKQ2W + SEKQ4W		
	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)	P value (vs PLA)
Celková hodnota	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HiSCR	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)	N	Priemer (SD)			
0 ≤ HiSCR < 25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
25 ≤ HiSCR < 50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
50 ≤ HiSCR < 75	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
75 ≤ HiSCR ≤ 100	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Zdroj: [9]

Obrázok 6: EQ-5D VAS skóre do 52. týždňa



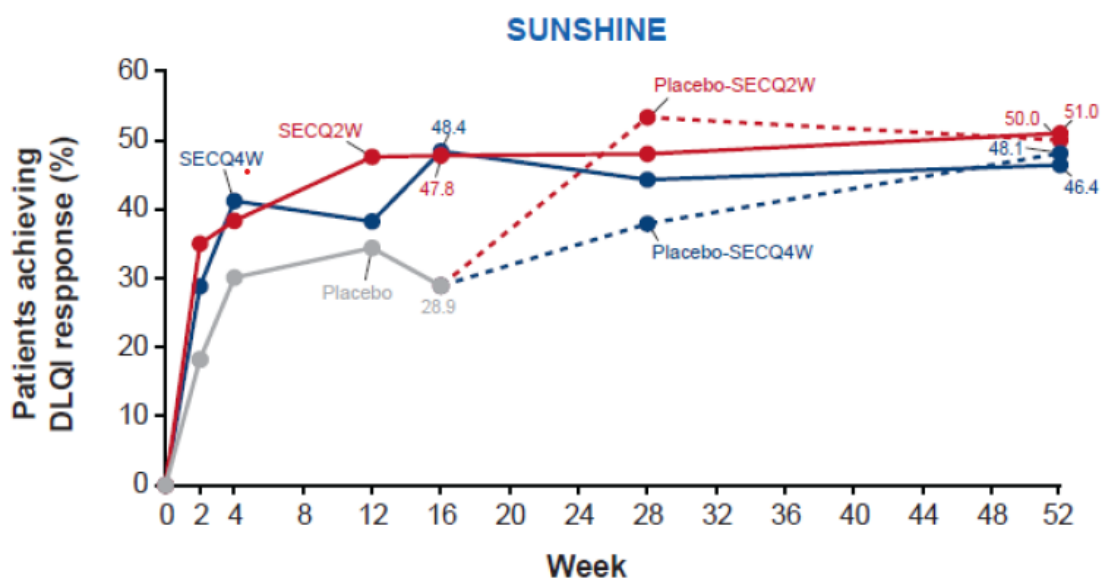
Zdroj: [9]

Kvalita života podľa dotazníka DQLI [37, 41]

SEK zlepšil kvalitu života hodnotenú podľa DLQI odpovede (pokles skóre o viac ako 5 bodov). V štúdií SUNSHINE dosiahlo odpoveď DLQI v 16. týždeň 48 % pacientov v ramene SEKQ2W, 48 % pacientov v ramene SEKQ4W a 29 % pacientov v ramene PLA. V štúdií SUNRISE dosiahlo odpoveď podľa DLQI 38 % pacientov v ramene SEKQ2W, 47 % pacientov v ramene SEKQ4W a 32 % pacientov v ramene PLA. Táto odpoveď bola udržaná aj do 52. týždňa (Obrázok 7, Obrázok 8). Odhadovaný OR z vykonanej NMA (FE model) pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli odpovede DLQI bol [redacted] (95 % CrI [redacted]) pre SEKQ4W [redacted] a [redacted] (95 % CrI [redacted]) pre SEKQ2W.

¹³ V spojených dátach pre obe štúdie a obe dávkovania

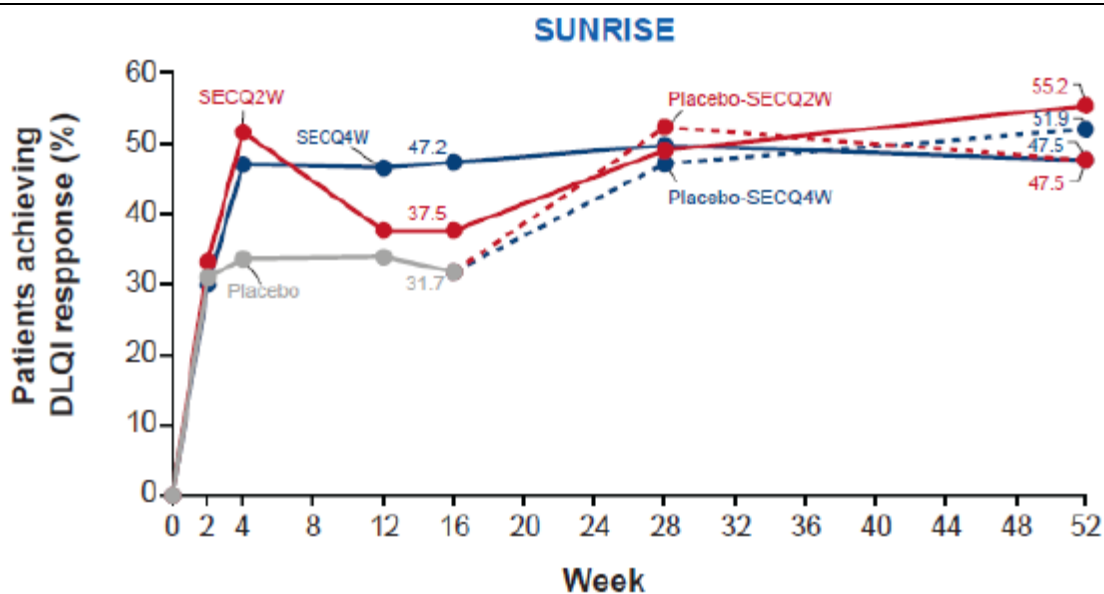
Obrázok 7: SUNSHINE: DLQI* celkové skóre



Zdroj: [9]

*DLQI: dermatologický index kvality života (z angl. dermatology life quality index) - nižšia hodnota celkového skóre znamená menší vplyv kožného ochorenia na kvalitu života

Obrázok 8: SUNRISE: DLQI* celkové skóre



Zdroj: [9]

*DLQI: dermatologický index kvality života (z angl. dermatology life quality index) - nižšia hodnota celkového skóre znamená menší vplyv kožného ochorenia na kvalitu života

4.4 Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť SEK voči PLA bola hodnotená na základe klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (rovnaká skupina pacientov ako FAS). Bezpečnosť SEK voči ADA nebola hodnotená.

Hodnotené ukazovatele [38, 39]

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Akékoľvek nežiaduce udalosti
- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

AE boli definované ako akékoľvek nežiaduce udalosti vzniknuté po podaní prvej dávky, ale zároveň do +84 dní od podania poslednej dávky. Nežiaduce udalosti boli kódované pomocou terminológie lekárskeho slovníka pre regulačné činnosti (z angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA).

SAE boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

4.5 Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt nežiaducich udalostí (AE) v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE v 16. týždeň je uvedený nižšie (Obrázok 9):

- Výskyt AE bol vo všetkých ramenách podľa štúdie vyvážený, celkovo bola frekvencia AE ≤ 67 %.
- Najčastejšími AE boli bolesť hlavy (9,6 %), nazofaryngitída (8,0 %) a hidradenitis (6,9 %).
- Závažné AE (SAE) sa vyskytli u 2,7 % účastníkov vo všetkých ramenách oboch štúdií.
- Do 16. týždňa neboli zaznamenané úmrtia v žiadnom z ramien štúdií.
- Bolo zaznamenaných 16 prípadov AE (11 v ramene SEK a 5 v ramene PLA) vedúcich k predčasnému ukončeniu liečby.

Obrázok 9: Výsledky bezpečnosti v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE 16. týždeň

	SUNSHINE (n=541)			SUNRISE (n=543)		
	Secukinumab every 2 weeks group (n=181)	Secukinumab every 4 weeks group (n=180)	Placebo group (n=180)	Secukinumab every 2 weeks group (n=180)	Secukinumab every 4 weeks group (n=180)	Placebo group (n=183)
Patients with any adverse event	122 (67%)	118 (66%)	120 (67%)	113 (63%)	114 (63%)	116 (63%)
Most common adverse events by preferred term						
Headache	17 (9%)	20 (11%)	14 (8%)	21 (12%)	17 (9%)	15 (8%)
Nasopharyngitis	20 (11%)	16 (9%)	13 (7%)	13 (7%)	9 (5%)	16 (9%)
Hidradenitis	11 (6%)	5 (3%)	24 (13%)	10 (6%)	11 (6%)	14 (8%)
Most common serious adverse events by preferred term (two or more events in any group)						
Hidradenitis	1 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)	0	0
Patients with serious or other significant events, n (%)						
Death	0	0	0	0	0	0
Non-fatal serious adverse events	3 (2%)	3 (2%)	6 (3%)	6 (3%)	6 (3%)	5 (3%)
Discontinued study treatment due to any adverse events	5 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	4 (2%)	4 (2%)
Adverse events of special interest						
Infections and infestations by system organ class	59 (33%)	51 (28%)	53 (29%)	52 (29%)	59 (33%)	62 (34%)
Upper respiratory tract infection (HLT)	33 (18%)	26 (14%)	22 (12%)	27 (15%)	21 (12%)	29 (16%)
Fungal infectious disorders (HLGT)*	12 (7%)	1 (1%)	7 (4%)	7 (4%)	13 (7%)	3 (2%)
Candida infections (HLT) †	2 (1%)	1 (1%)	4 (2%)	5 (3%)	5 (3%)	2 (1%)
Hypersensitivity (standardised MedDRA queries, narrow)	12 (7%)	9 (5%)	9 (5%)	7 (4%)	5 (3%)	7 (4%)
Malignant or unspecified tumours (standardised MedDRA queries)	0	0	1 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)
Major adverse cardiovascular events (Novartis MedDRA query)	0	0	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease‡	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0

Zdroj: [42]

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

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. V štúdiách, po riadnom zaškolení, si mohli liečbu pacienti podávať sami. Neboli zistené žiadne špecifické toxické účinky v prípade podania liečby.

4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinické štúdie SUNSHINE a SUNRISE

Randomizované kontrolované klinické štúdie SUNSHINE a SUNRISE považujeme za vhodné pre analýzu prínosu SEK voči liečbe PLA. Kvalita dôkazu je vysoká pre krátkodobú účinnosť SEK voči PLA (do 16. týždňa sledovania pacientov). NICE-EAG¹⁴ súhlasila s DR, že štúdie majú nízke celkové riziko bias a nemala väčšie výhrady voči dizajnu štúdií [40, str. 219]. Nakoľko projektový protokol štúdií bol takmer identický, EAG uviedla, že združovanie údajov pre analýzy je akceptovateľné a vykonanie meta-analýzy by nemalo pridanú hodnotu [40, str. 236].

Kvôli prestupu pacientov z ramena PLA do ramien SEKQ2W a SEKQ4W štúdie neposkytujú dlhodobé kontrolované výsledky voči PLA a dáta od 16. týždňa nie sú zaslepené voči podávaniu liečby (iba voči dávkovaniu). Údaje pre pacientov zo sledovania nad 52. týždňov nie sú dostupné.

Nepriame porovnania dodané DR

DR vykonal 2 typy nepriameho porovnania: NMA a STC. Tieto porovnania považujeme za dostatočné pre analýzu prínosu SEK voči ADA s viacerými závažnými výhradami.

¹⁴ skupina na posudzovanie dôkazov, z angl. Evidence Assessment Group

V NMA sa DR snažil zahrnúť všetky relevantné štúdie, ktoré sledovali HiSCR50, počet lézií, vzplanutí, odpoveď NRS a DLQI a hladinu CRP. Okrem hladiny CRP neboli zahrnuté iné ukazovatele bezpečnosti. Neakceptujeme teda, že by vykonané nepriame porovnania poskytovali dôkaz o bezpečnosti SEK voči ADA.

DR počas prípravy zdrojov pre NMA identifikoval pre porovnanie ADA a SEK 6 štúdií. Dve štúdie boli vyradené na základe vysokej heterogenity a rozdielnosti výskumnej otázky (jedna štúdia porovnávala účinok ADA v kombinácii s chirurgickým zákrokom). Zvyšné štúdie tvorili uzavretú sieť. Nie sú indicie, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou. DR identifikoval viacero potenciálnych modifikátorov efektu liečby. Tieto charakteristiky boli rozličné medzi štúdiami a teda sa očakával významný vplyv heterogenity.

DR nepoužíva naivné porovnania a zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. V použitej sieti je jediná uzatvorená slučka pochádzajúca z trojramenných štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Nedá sa určiť konzistencia výsledkov, nakoľko ani jedno porovnanie nie je informované aj priamymi aj nepriamymi výsledkami. Na zníženie vplyvu heterogenity DR vykonal aj STC porovnanie. Toto porovnanie však vykonal iba pre ukazovateľ HiSCR50. DR analyzoval mieru heterogenity pre rôzne ukazovatele a aplikoval RE modely v prípade, že bolo prítomné riziko významného vplyvu heterogenity. V opačnom prípade aplikoval FE model. DR nevykonal podskupinové analýzy, alebo meta-regresiu na zníženie heterogenity. Vplyv heterogenity v modeli považujeme za významný zdroj neistoty. DR pre NMA uviedol jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. DR reportoval aj jednotlivé výsledky zahrnutých štúdií. DR nereportoval výsledky priamych a nepriamych porovnaní oddelene. DR reportoval výsledky pre všetky liečivá vo vzťahu k sebe navzájom aj s mierou neistoty. DR tiež reportoval odhadovanú hierarchiu účinnosti liečob pre každý ukazovateľ. Vykonané nepriame porovnania napriek vysokej neistote považujeme za metodicky akceptovateľné.

Interpretácia výsledkov sa zdá byť nevyvážená, nakoľko DR predpokladal [REDACTED] SEK voči ADA, napriek tomu, že [REDACTED]

Sponzorom týchto nepriamych porovnaní je Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov. Analýza neprešla recenzným procesom („peer-review“), čiže sa riziko z konfliktu záujmov neznižilo.

Validita NMA a STC je zhrnutá v tabuľkách, ktoré sú obsahom prílohy hodnotenia (Tabuľka 32, Tabuľka 33) [43].

Externá validita

Klinické štúdie SUNSHINE a SUNRISE

Externú validitu štúdií považujeme za akceptovateľnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu (indikácia B) úhrady v slovenskom kontexte s viacerými závažnými výhradami.

- Hlavným nedostatkom je porovnanie sa voči PLA, čo nie je ekvivalent SoC, v ktorej sú zastúpené prevažne antibiotiká spolu s inými druhmi liečiv (viď. časť 3.9) a ktorú považujeme za jediný komparátor v indikácii B. Časť pacientov v štúdiách ([REDACTED] %) mohla brať konkomitantnú liečbu antibiotikami a časť pacientov ([REDACTED] %) dostala záchrannú liečbu antibiotikami, avšak rameno PLA stále nereflektuje slovenskú prax liečby podielom antibiotík a neprítomnosťou iných druhov liečob podávaných v indikácii B. Nakoľko však podľa indikácie B ide o 2. a vyššiu líniu biologickej liečby, neočakávame významne lepšiu účinnosť SoC od PLA v tejto línii. Aj medzinárodné odporúčania uvádzajú, že ide o liečivá s nízkou kvalitou dôkazu o ich účinnosti. Predpoklad zameniteľnosti SoC a PLA je teda akceptovateľný, avšak prináša extrémnu neistotu.
- Ďalší nedostatok vyplýva z nízkeho podielu pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou (24 %). Podľa indikácie B sa v slovenskej praxi však bude SEK podávať iba pacientom po predchádzajúcej biologickej liečbe. Odborník poskytujúci konzultáciu pre NICE-EAG uviedol, že neočakáva, že by predchádzajúca liečba ADA mala ovplyvňovať účinnosť SEK, nakoľko majú rozdielny mechanizmus účinku. Rovnako však uviedol, že pacienti v tejto línii môžu mať ťažšie liečiteľné ochorenie, nakoľko museli zlyhať na ADA [40, str. 219]. Možné nižšie zastúpenie takýchto pacientov v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE môže nadhodnocovať účinok SEK. Na základe verejných údajov o podskupinovej analýze pre bio-naivných a bio-vystavených pacientov usudzujeme, že relatívny efekt SEK môže byť zachovaný pre obe podskupiny.
- Dĺžka sledovania primárnych a sekundárnych ukazovateľov bola iba 16. týždňov. Zatiaľ čo dodatočné sledovanie počas 52 týždňov preukázalo trvanlivosť účinkov SEK, dlhodobé udržanie účinnosti je neisté.
- V dôsledku rozdielu exklúzných kritérií a indikačného obmedzenia (indikácia B) je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti, ktorí mali počet kožných tunelov 20 a viac, pacienti s lymfoproliferatívnym ochorením v anamnéze alebo s akoukoľvek malignitou liečeného alebo neliečeného orgánového systému v priebehu posledných 5

rokov bez ohľadu na to, či existujú dôkazy o lokálnej recidíve alebo metastázach. Neboli zaradené tehotné ženy. Pred začiatkom štúdie SUNSHINE a SUNRISE bolo 1 363 pacientov posúdených, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, 279 z nich nebolo zaradených (20 %).

- Štúdie SUNSHINE a SUNRISE neposkytujú dôkazy pre indikáciu A, napriek tomu, že bio-naivná populácia predstavuje väčšinu pacientov, nakoľko sa účinnosť SEK neporovnáva s ADA, ktorý v tejto indikácii považujeme ako jediný komparátor.

Nepriame porovnanie dodané DR

Externú validitu nepriamych porovnaní považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu (indikácia A) úhrady v slovenskom kontexte. Hlavnými nedostatkami zostávajú dĺžka sledovania jednotlivých štúdií (12 – 16 týždňov) a rozdielnosť populácie v praxi v dôsledku rozdielu exkluzných kritérií a indikačného obmedzenia (viď vyššie) ako aj rozdielnosť zastúpenia liečob medzi SoC a PLA.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Štúdia NCT04179175 je randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná, multicentrická, štúdia fázy 3 u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa [44]. Do štúdie boli zaradení pacienti z ukončených štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Pacienti boli znova randomizovaní do ramena SEK a ramena PLA. Vo výzve č. 1 sme vyžiadali od DR výsledky z tejto štúdie. DR uviedol, že výsledky nie sú zatiaľ dostupné a

[REDACTED]

Vzhľadom na nedostupnosť výsledkov a fakt, že všetci pacienti už boli vystavení SEK (štúdie SUNSHINE a SUNRISE zahŕňali cross-over 100 % pacientov z ramena PLA do ramena SEK po 16. týždni) sme túto štúdiu nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti.

Okrem štúdie NCT04179175 neboli identifikované ďalšie prebiehajúce štúdie vhodné podľa PICO.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

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

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Indikácia A – 1. a vyššia línia biologickej liečby

DR ako dôkaz o klinickom prínose SEK voči komparátoru ADA predložil naivné porovnanie, čo nepovažujeme za porovnanie s dostatočnou metodologickou kvalitou. Po vyzvaní NIHO na dodanie dôkazu s vyššou metodologickou kvalitou DR dodal výsledky zo sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a simulovaného porovnania liečob (STC, z angl. simulated treatment comparison), na základe ktorých

[REDACTED]. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli HiSCR50 bol [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ2W [REDACTED]. Podobné výsledky pre HiSCR boli dosiahnuté aj vo vykonanom STC pre všetky 3 typy modelov. Odhadovaný priemerný pokles lézií z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA [REDACTED] p.b. (95 % CrI [REDACTED] p.b.) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] p.b. (95 % CrI [REDACTED] p.b.) pre SEKQ2W [REDACTED]. Odhadovaný OR z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli podielu pacientov so vzplanutiami bol [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ2W [REDACTED]. Odhadovaný OR z vykonanej NMA pre porovnanie SEK voči ADA v ukazovateli odpovede DLQI bol [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ4W [REDACTED] a [REDACTED] (95 % CrI [REDACTED]) pre SEKQ2W [REDACTED].

Predložené nepriame porovnanie [REDACTED] účinok SEK voči ADA. [REDACTED]

[REDACTED] Na základe predložených dôkazov nebola preukázaná lepšia, alebo podobná účinnosť SEK voči ADA. V odpovedi na výzvu č. 1 DR argumentoval, že preferuje naivné porovnanie na základe nízkeho počtu pacientov a nerelevantných dostupných dát pre ADA (krátko časové obdobie a nedostupnosť presných ukazovateľov potrebných do modelu ako napríklad HiSCR25) na prípravu upraveného nepriameho porovnania. Rovnaké problémy sa však vyskytujú aj pri použití naivného porovnania, ktoré navyše do výsledku vnáša nepresnosť kvôli rôznorodosti populácií. V

populáciách v štúdiách PIONEER mali pacienti dlhšie HS (v priemer o 2 roky), väčší podiel fajčiarov (o 7 %) a väčší podiel pacientov bol v štádiu Hurley III (o 9 %).

DR tiež argumentuje, že naivné porovnanie bolo akceptované v podaní NIHO č. 40A a 40B [45, 46]. NIHO akceptoval naivné porovnanie v týchto podaniach s vysokou neistotou avšak z rozličných dôvodov. Viac informácií uvádzame v časti 9.5 nižšie. Nakoľko je v prípade porovnania SEK voči ADA upravené nepriame porovnanie dostupné a s výnimkou kvality života nameranej podľa DLQI, [REDACTED]

[REDACTED] nie je možné akceptovať naivné porovnanie v tomto prípade. Rovnako nie je možné tvrdiť, že [REDACTED]

NICE EAG obdržal od DR rovnakú NMA, z ktorej vyhodnotil, že účinok SEK je nanajvýš podobný alebo horší ako účinok ADA [40, str. 287], avšak bližšie danú NMA nehodnotil, nakoľko v Anglicku požadoval DR úhradu iba v indikácii B.

SÚKL vydal podobné hodnotenie, kde usúdil, že SEK voči ADA nepreukázal podobnú alebo lepšiu účinnosť [47, str. 8].

Na základe nedostatočných dôkazov vyššej alebo podobnej účinnosti SEK voči ADA, NIHO bližšie nehodnotí účinnosť a bezpečnosť SEK voči ADA.

Indikácia B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

Podanie SEK preukázalo štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti PLA v morbidite a kvalite života. SEK oproti PLA nepreukazoval významný rozdiel v mortalite, alebo bezpečnosti. Vyššie dávkovanie SEK tiež nepreukázalo lepšiu účinnosť ako nižšie dávkovanie. Výsledky účinnosti voči PLA považujeme za akceptovateľnú náhradu za porovnanie so štandardnou liečbou (z angl. Standard of Care, SoC), avšak nakoľko v štúdiách bolo iba [REDACTED] % pacientov liečených konkomitantnou liečbou antibiotikami a žiadnou inou liečbou zo SoC, tento predpoklad vnáša do výsledku extrémnu neistotu.

Mortalita sa sledovala v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Počas hodnotenia bezpečnosti v 16. týždni nebolo zaznamenané úmrtie v žiadnom ramene. Pri predĺženom sledovaní 52 týždňov došlo k dvom úmrtiam v štúdii SUNRISE u pacientov v ramene na dávkovaní Q4W (jeden pacient v intervenčnom ramene a druhý pacient z ramena PLA, ktorý prešiel na SEKQ4W). Obe úmrtia boli vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou.

V štúdii SUNSHINE dosiahlo v 16. týždni 50 % odpoveď hodnotenú indexom HiSCR (HiSCR50) 45 % pacientov v ramene s dávkovaním SEK Q2W, 42 % pacientov v ramene s dávkovaním sekukinumabu Q4W a 34 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) bol 1,75 (95 % CI 1,12 – 2,73; p = 0,007) pre SEKQ2W v prospech SEK a 1,48 (95 % CI 0,95 – 2,32; p = 0,0418) pre SEKQ4W. Vzhľadom na vopred špecifikovanú hierarchiu testovania bola štatistická významnosť dosiahnutá len v ramene s dávkovaním Q2W (p = 0,0070) a nie v ramene s dávkovaním Q4W (p = 0,0418).

V štúdii SUNRISE dosiahlo v 16. týždni odpoveď hodnotenú indexom HiSCR50 42 % pacientov v ramene SEKQ2W, 46 % pacientov v ramene SEKQ4W a 31 % pacientov v ramene s PLA. Odhadovaný OR bol 1,64 (95 % CI 1,05 – 2,55; p = 0,0149) pre SEKQ2W v prospech SEK a 1,90 (95 % CI 1,22 – 2,96; p = 0,0022) pre SEKQ4W. Obe dávkovania dosiahli v štúdii SUNRISE štatistickú významnosť.

Táto odpoveď bola dlhodobo udržaná aj v 52. týždni. V štúdii SUNSHINE si udržalo odpoveď 76 % v ramene SEKQ2W a 81 % v ramene SEKQ4W. V štúdii SUNRISE si udržalo odpoveď 84 % v ramene SEKQ2W a 77 % v ramene SEKQ4W. Zároveň v ramene PLA došlo k nárastu pacientov s dosiahnutou dlhodobou odpoveďou HiSCR50 (do 52. týždňa) po prechode na režimy SEKQ2W, alebo SEKQ4W. V štúdii SUNSHINE išlo o 49 % pacientov a v štúdii SUNRISE o 55 % s dlhodobou odpoveďou HiSCR50, ktorí boli pôvodne v ramene PLA.

Výsledky pre ukazovatele pokles počtu lézií a podiel pacientov so vzplanutiami sú v štúdiách SUNSHINE a SUNRISE numericky v prospech SEK. Nebola však dosiahnutá štatistická významnosť pre rameno SEKQ4W v štúdii SUNSHINE ani v jednom z týchto ukazovateľov a pre rameno SEKQ2W v štúdii SUNRISE nebola dosiahnutá štatistická významnosť v ukazovateli podiel pacientov so vzplanutiami.

Nakoľko každý ukazovateľ pre obe ramená SEK dosiahol v aspoň z jednej zo štúdií štatistickú významnosť, alebo sa k nej priblížil, považujeme všetky predchádzajúce ukazovatele (HiSCR50, pokles počtu lézií, podiel pacientov so

vzplanutiami) za preukázané pre obe ramená SEK. Ramená SEKQ2W a SEKQ4W dosahovali podobnú numerickú účinnosť bez štatistickej významnosti rozdielu. Rameno SEKQ2W vychádzalo numericky ako menej účinné v štúdiu SUNRISE a viac účinné v štúdiu SUNSHINE. Vyššia účinnosť SEKQ2W nie je preukázaná a dá sa predpokladať, že dávkovania SEKQ2W a SEKQ4W sú zameniteľné v účinnosti terapie.

Výsledky pre bio-vystavených pacientov a bio-naivných pacientov vychádzali podobne v hodnotách OR v ukazovateli HiSCR50 medzi týmito podskupinami, čo naznačuje, že relatívny efekt SEK môže byť zachovaný pre obe tieto podskupiny.

Štúdie SUNSHINE a SUNRISE poskytujú výsledky zo sledovania pacientov do 52. týždňa, avšak dlhodobý účinok SEK je neistý. Nakoľko od 16. týždňa prešli všetci pacienti z PLA na SEKQ2W, alebo SEKQ4W, tieto dáta nie sú v tomto období už kontrolované ani zaslepené voči liečbe SEK (iba dávkovaniu).

Kvalita života bola v 16. týždeň podľa dotazníka EQ-5D-3L [redacted] u pacientov dostávajúcich SEK (priemer \pm SD; [redacted] \pm [redacted]; [redacted]) oproti PLA (priemer \pm SD; [redacted] \pm [redacted]; [redacted]). Hodnoty [redacted]
[redacted]
[redacted]

SEK zlepšil kvalitu života hodnotenú podľa DLQI odpovede (pokles skóre o viac ako 5 bodov). V štúdiu SUNSHINE dosiahlo odpoveď DLQI v 16. týždeň 48 % pacientov v ramene SEKQ2W, 48 % pacientov v ramene SEKQ4W a 29 % pacientov v ramene PLA. V štúdiu SUNRISE dosiahlo odpoveď podľa DLQI 38 % pacientov v ramene SEKQ2W, 47 % pacientov v ramene SEKQ4W a 32 % pacientov v ramene PLA. Táto odpoveď bola udržaná aj do 52. týždňa.

Neboli zistené významné rozdiely SEK voči PLA v bezpečnosti. Z pohľadu bezpečnosti boli výskyty akýchkoľvek AE vo všetkých ramenách podľa štúdie vyvážené, celkovo bola frekvencia AE \leq 67 %. Najčastejšími AE boli bolesť hlavy (9,6 %), nazofaryngitída (8,0 %) a hidradenitis (6,9 %). Závažné AE (SAE) sa vyskytli u 2,7 % účastníkov vo všetkých ramenách v oboch štúdiách. Bolo zaznamenaných 16 prípadov AE (11 v ramene SEK a 5 v ramene PLA) vedúcich k predčasnému ukončeniu liečby.

Neistota vyplýva z problémov v externej validite štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Rozdielom medzi danými štúdiami, klinickou praxou na Slovensku a požadovanou indikáciou je zastúpenie liečob v ramene SoC a podiel pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou, čo môže nadhodnocovať účinok SEK voči SoC. Napriek vyššej neistote akceptujeme výsledky zo štúdií a akceptujeme dáta z PLA ako náhradné údaje pre účinnosť SoC v indikácii B.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Indikácia A – 1. a vyššia línia biologickej liečby

Sekukinumab nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z. Nebola preukázaná lepšia alebo podobná účinnosť SEK voči ADA. Zároveň nepredpokladáme, že by zavedenie SEK do 1. línie biologickej liečby malo vytvárať navyše prínos v zdravotnom systéme na základe iných okolností (napríklad zmena klinickej praxe a/alebo následnej liečby). DR modeluje kladný prínos QALY pri porovnaní SEK voči ADA. V modeli sú však použité výsledky naivného porovnania, čo nie je metodologicky správny postup a považujeme tieto výsledky za bezpredmetné.

Indikácia B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

Sekukinumab pri požadovanej výške úhrady 1 003,63 € za 300 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahlo rameno SEKQ4W voči SoC ICUR vo výške ■■■-tisíc € / QALY, a rameno SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC ICUR vo výške ■■■-tisíc € pričom prahová hodnota bola 60,6 tisíc € / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje SEKQ4W ICUR voči SoC vo výške 115,5-tisíc € / QALY, a SEKQ4W->SEKQ2W ICUR voči SoC vo výške 177,7-tisíc € / QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €. SEKQ4W dosahuje klinický prínos voči komparátoru SoC (+■■■ QALY). Rovnaký prínos modelujeme pre SEKQ4W->SEKQ2W. Aby bol Cosentyx nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za 300 mg môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 003,63 €.

V prípade, že by DR bol ochotný prísúpiť na zmenu indikačného obmedzenia, resp. dohodu podmienok v MEA ohľadom uptitrácie (alternatívny scenár NIHO), by bola maximálna úhrada za 300 mg maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 003,63 €. Zmenu indikačného obmedzenia navrhujeme tak, aby vyššia dávka SEK (každé 2 týždne) nebola pacientom preplácaná z verejného zdravotného poistenia (VZP).

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Táto neistota vyplýva z nízkej externej validity a dlhodobého odhadu účinnosti SEK. Táto neistota je znížená predpokladom NIHO, že uptitrácia má rovnaký účinok ako nižšia dávka. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %, alternatívne ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

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

Nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť len v rámci indikácie B v súlade so záverom klinickej účinnosti v indikácii A.

DR v odpovedi na výzvu č. 1 dodal aktualizované farmako-ekonomické modely (FEM) s dátami z podskupinovej analýzy pre bio-vystavených a bio-naivných pacientov. V odpovedi na žiadosť č. 2 DR dodal aktualizované modely s dátami pre podskupiny a opravené hodnoty o spotrebe zdravotnej starostlivosti. V odpovedi na výzvu č. 2 dodal model so zapracovanými prechodovými pravdepodobnosťami pre celkovú populáciu, upravenými pravidlami na ukončenie liečby a opravenými hodnotami o spotrebe zdravotnej starostlivosti.

Za základný scenár považujeme model dodaný DR v odpovedi na výzvu č. 2. a porovnanie SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC s aktívnym pravidlom ukončenia liečby cez tunelové stavy. Výsledky prezentujeme aj pre scenár voči SEKQ4W.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model so 6 stavmi – bez odpovede (NR, z angl. no response), s čiastočnou odpoveďou (PR, z angl. partial response), s odpoveďou (R, z angl. response), s vysokou odpoveďou (HR, z angl. high response), mimo liečby a smrť. Zaradenie pacientov do stavov odpovede je definované podľa percentuálneho zníženia počtu AN od východiskovej hodnoty označované ako HiSCRX (kde X reprezentuje minimálne percento zníženia potrebné na zaradenie do daného stavu). Pacienti sa dostávajú do stavu mimo liečby na základe pravidiel ukončenia liečby. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. DR modeluje dve ramená intervencie podľa schémy dávkovania (rameno dávkovania SEKQ4W a rameno s modelovanou uptitráciou SEKQ4W->SEKQ2W). V ramene uptitrácie pacienti začínajú s dávkovaním SEKQ4W a v 4-tom cykle pacienti v stave bez odpovede prechádzajú na vyššie dávkovanie SEKQ2W. Obe ramená porovnáva s ramenom SoC ako komparátorom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Podobný model bol hodnotený aj v podaní NICE s rovnakými zdrojmi dát [40].

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 36,2 roka (prebraný zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE). Zvolený bol časový horizont do 100 rokov (celoživotný časový horizont) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Podiel žien bol v modeli nastavený na 56,3 % na základe štúdií SUNSHINE a SUNRISE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR odvodzuje účinnosť intervencie v ramene SEKQ4W, v ramene s uptitráciou SEKQ4W->SEKQ2W a účinnosť komparátora SoC na základe združených údajov zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE pre celkovú populáciu. Pre rameno SoC používa aj údaje z klinickej štúdie PIONEER II (porovnanie adalimumabu voči SoC v rovnakej indikácii), použité aj v NICE [48]. Pre ramená SEKQ4W a SEKQ4W->SEKQ2W používa údaje zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE do 52. týždňa. Od 52. týždňa používa priemerné hodnoty prechodov na cyklus z 16 – 52. týždňa. Pre rameno SoC DR používa od 16. týždňa údaje z 12. – 32. týždňa zo štúdie PIONEER II. Prehľad zdrojov údajov a dĺžky sledovania pacientov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 16).

DR modeluje všetky nežiaduce účinky podľa súhrnných údajov zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE do 16. týždňa.

Tabuľka 16: Prehľad zdrojov údajov zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE a dĺžky sledovania pacientov použitých údajov

Rameno v modeli	Čas	Zdroj
SEKQ4W	0. – 16. týždeň	Rameno SEKQ4W zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE, pravdepodobnosti prechodu pre konkrétny cyklus.
	16. – 52. týždeň	
	52.+ týždeň	Priemer pravdepodobností z údajov zo 16. – 52. týždňa pre rameno SEKQ4W
SEKQ2W pri uptitrácii	16. – 28. týždeň	Rameno SEKQ2W zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE, pravdepodobnosti prechodu pre konkrétny cyklus.
	28. – 52. týždeň	
	52.+ týždeň	Priemer pravdepodobností z údajov zo 16. – 52. týždňa pre rameno SEKQ2W
SoC	0. – 16. týždeň	Rameno PLA zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE
	16. – 52. týždeň	Rameno PLA z PIONEER II, pravdepodobnosti prechodu z 12. – 32. týždňa.
	52.+ týždeň	

Zdroj: spracovanie NIHO na základe [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zdroj účinnosti pre uptitrovaných pacientov **neakceptujeme**. Používame rovnaké výsledky prínosu ako z ramena SEKQ4W aj pre uptitrovaných pacientov. Ostatné údaje **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Neakceptujeme** zdroj účinnosti pre uptitrovaných pacientov. DR modeluje účinnosť uptitrácie pomocou výsledkov zo štúdií pre rameno SEKQ2W. Uptitrácia je modelovaná u pacientov, ktorí nedosiahli v 16. týždni odpoveď na nižšiu dávku SEK (sú v stave NR - tzv. non-respondéri). Títo pacienti prechádzajú v modeli na vyššiu dávku SEK a prechodové pravdepodobnosti po uptitrácii sú informované údajmi zo štúdií z ramien SEKQ2W, kde pacienti od začiatku užívali vyššiu dávku. Zdrojom účinnosti u non-respondérov sú údaje z celej populácie, nie len z kohorty non-respondérov. Pacienti, ktorí zlyhajú na SEKQ4W nezodpovedajú pacientom z ramena SEKQ2W štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Štúdie SUNSHINE a SUNRISE neboli dizajnované na získanie dát o účinnosti uptitrácie. Rovnako výsledky naznačujú podobnú účinnosť medzi ramenami SEKQ4W a SEKQ2W. DR nedodal postačujúce dôkazy, na základe ktorých by sa lepšia účinnosť uptitrácie dala akceptovať (viac v časti 4.6.4). Takýmto spôsobom sa po uptitrácii v modeli umelo zvýši podiel odpovedí (celkový podiel odpovedí po uptitrácii u non-respondérov by mal byť nižší než u pacientov, ktorí sú od začiatku na vyššej dávke). Takéto modelovanie odpovede u non-respondérov nemá žiadny podklad v údajoch zo štúdie. DR teda modeluje odpoveď u časti pacientov, ktorí by ju v praxi pravdepodobne nedosiahli. Tieto argumenty proti modelovaniu uptitrácie používa aj komisia v hodnotení NICE [16, str. 16]. Komisia preferovala nemodelovať uptitráciu v nastavení NICE.
 - Pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W ponechávame rovnaké prínosy ako pre rameno SEKQ4W a predpokladáme, že 100 % pacientov v stave NR po prehodnotení odpovede SEK prejde na zvýšenú dávku. Pacienti v praxi však môžu prechádzať na vyššiu dávku z rôznych dôvodov a skutočný podiel uptitrovaných pacientov môže byť rôzny. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 argumentoval, že možnosť uptitrácie bola posúdená a akceptovaná v EMA, NICE ju nevyvylúčil a DR uviedol podskupinové analýzy kde výsledky SEKQ2W boli lepšie ako u pacientov so SEKQ4W. Rovnako DR dodal vyjadrenie odborníčky, ktorá na základe svojej klinickej praxe usudzuje lepšiu účinnosť uptitrácie. Zatiaľ čo tieto argumenty nie sú dostatočné, aby sme prijali účinnosť uptitrácie, nastavenie rovnakej účinnosti v ramene SEKQ4W a SEKQ4W->SEKQ2W vnáša do hodnotenia pozitívnu neistotu. Bližšie sa k argumentom DR vyjadrujeme v časti 9.5. Táto zmena znižuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC o 6,2-tisíc € / QALY (v základnom scenári DR modeluje nižší inkrement QALY pre rameno s uptitráciou).
 - Pre aplikovanie predchádzajúcej zmeny sme použili rovnakú hodnotu inkrementálnych QALY ako bola modelovaná v ramene SEKQ4W. Náklady na SEK sme aplikovali z ramena SEKQ4W pre násobené o odhadovaný podiel pacientov v uptitrovanom režime (■) % získaných z modelu SEKQ4W->SEKQ2W). Ostatné náklady sme modelovali rovnaké ako podľa SEKQ4W. Toto zjednodušenie vnáša do hodnotenia neistotu, hlavne v závislosti od odhadu podielu uptitrovaných pacientov.
- Akceptujeme** použité zdroje pre ramena SEKQ4W a SoC, avšak krátke sledovanie pacientov a použitie externého zdroja pre rameno SoC vnáša do výsledku neistotu. Dáta zo štúdie PIONEER II preferovala aj komisia NICE [48, str. 20]. Tieto dáta podľa komisie lepšie odzrkadľujú klinickú prax. Dáta zo štúdií

SUNSHINE a SUNRISE pre rameno SoC vykazovali vyššiu mieru odpovede pravdepodobne zapríčinenú placebo efektom a prirodzeným zlepšením pacientov, ktorý môže byť odrazený aj v ramene SEKQ4W. Toto nastavenie však vnáša do hodnotenia výraznú mieru neistoty.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR modeluje celkové prežívanie pacientov na základe všeobecnej mortality. DR nemodeluje účinok liečby na celkové prežívanie. DR použil úmrtnostné tabuľky pre Slovensko za rok 2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

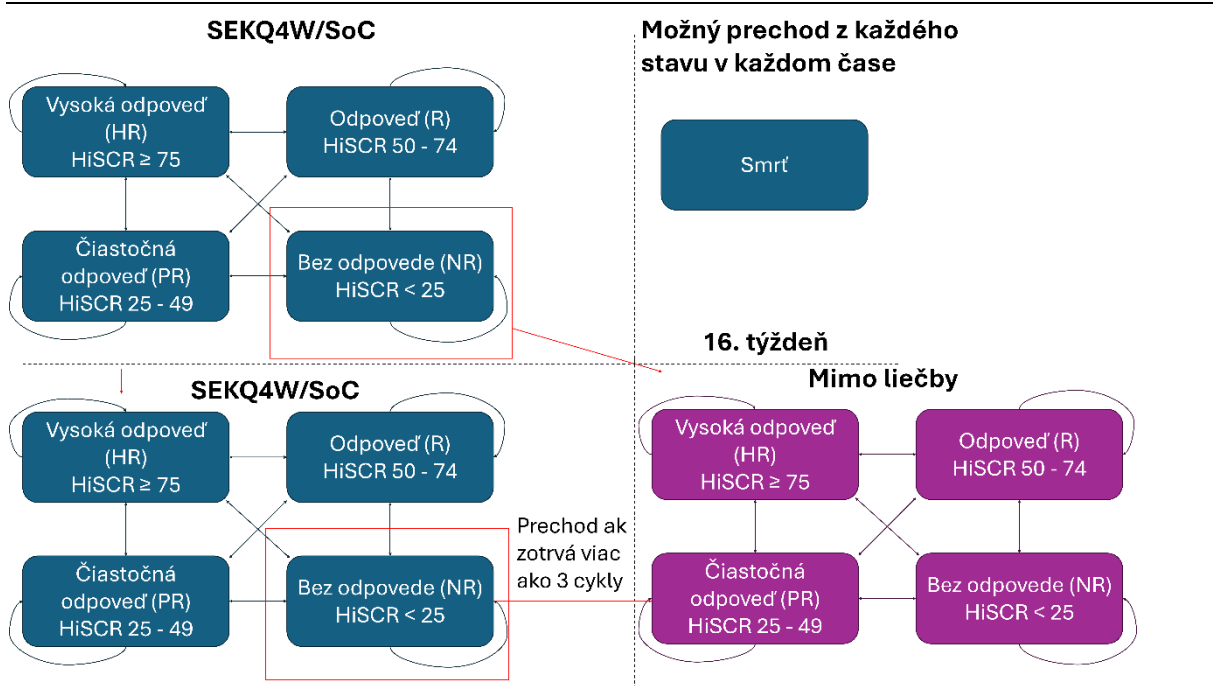
Nastavenia a zdroj všeobecnej mortality **akceptujeme**. DR v modeli chybné aplikoval všeobecnú mortalitu, ktorú dvakrát prepočítaval cez prevod pravdepodobnosti úmrtia na mieru úmrtia. Túto chybu sme **opravili**. Táto oprava znižuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC o zanedbateľne málo.

Stavy odpovedí (HR, R, PR a NR) a stav mimo liečbu

Všetci pacienti na začiatku modelu začínajú v stave NR. Model je rozdelený na indukčnú fázu a udržiavaciu fázu. Indukčná fáza trvá do 16. týždňa pre ramená SEKQ4W a SoC, a do 28. týždňa pre rameno s uptitráciou (v tomto ramene po 16. týždni všetci pacienti v stave NR prejdú na vyššiu dávku SEK). Po indukčnej fáze všetci pacienti s nedostatočnou odpoveďou (v stave NR) prechádzajú do stavu mimo liečby. Zároveň je v modeli modelované pravidlo ukončenia liečby cez tunelový stav pre zotrvanie v stave HiSCR < 25. Pacienti, ktorí by mali zotrvať v stave HiSCR < 25 dlhšie ako 3 cykly, prechádzajú do stavu mimo liečby. V stave mimo liečby pacienti nedostávajú primárnu liečbu SEK. V oboch ramenách sa po celý čas zarátavajú náklady za SoC. DR aj v stave mimo liečby modeluje prechody medzi stavmi HR, R, PR a NR ako podstavy stavu mimo liečby.

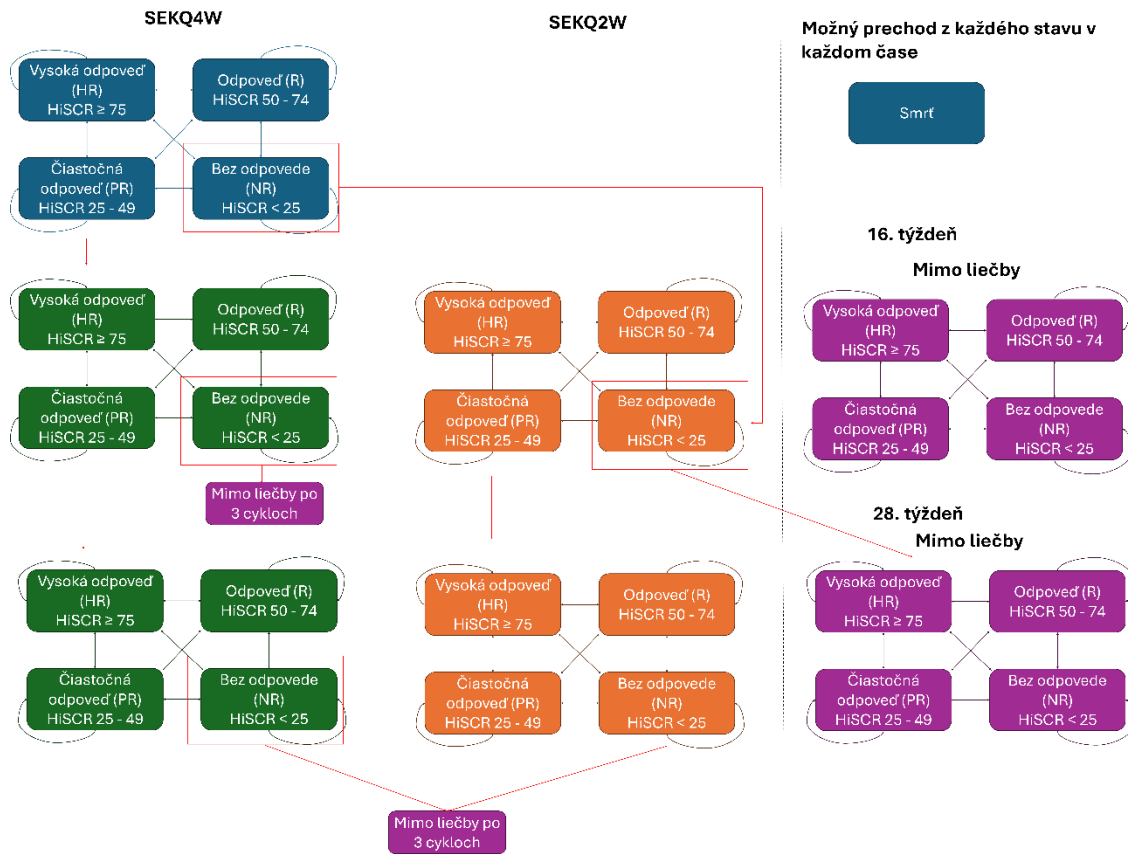
Schémy modelov pre ramená SEKQ4W, SEKQ4W->SEKQ2W a SoC uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 10, Obrázok 11). Obsadenosť stavov odpovedí pre konkrétne ramená uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 12, Obrázok 13, Obrázok 14). V týchto obrázkoch nie sú modelované úmrtia, ani prechod na ďalšiu liečbu (jedná sa o podiely v stavoch prežívajúcich pacientov na konkrétnej liečbe). Obsadenosť stavov podľa liečby pre konkrétne ramená uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 15, Obrázok 16, Obrázok 17).

Obrázok 10: Schéma modelu pre ramená SEKQ4W a SoC



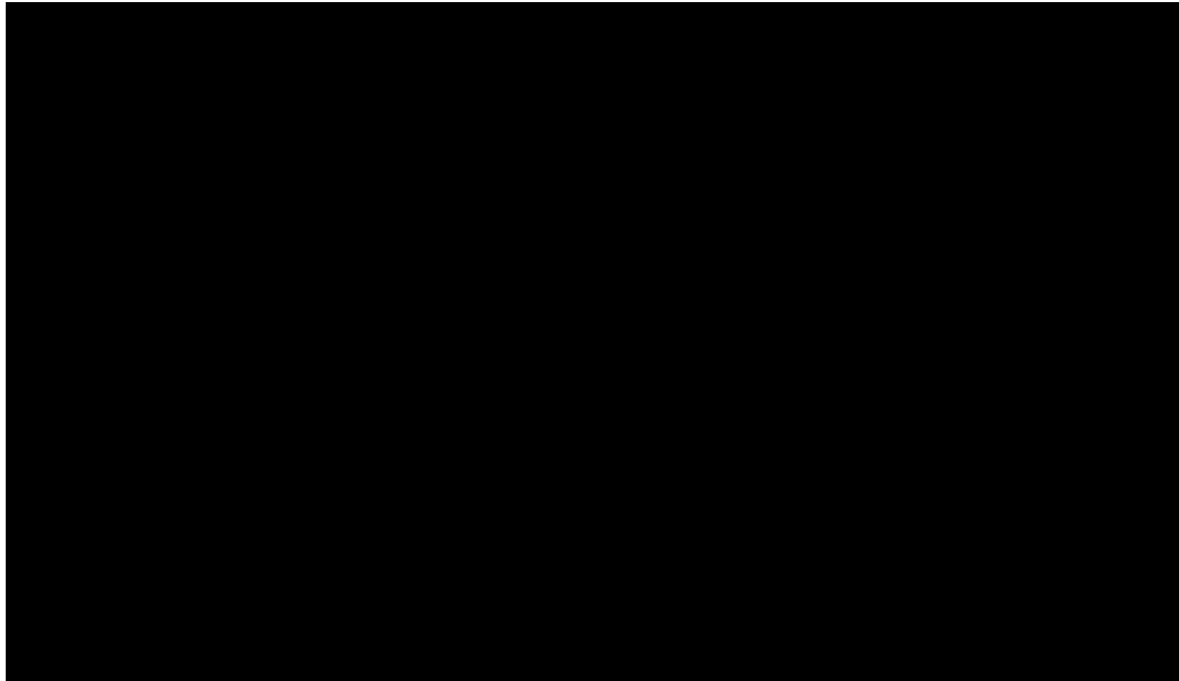
Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 11: Schéma modelu pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

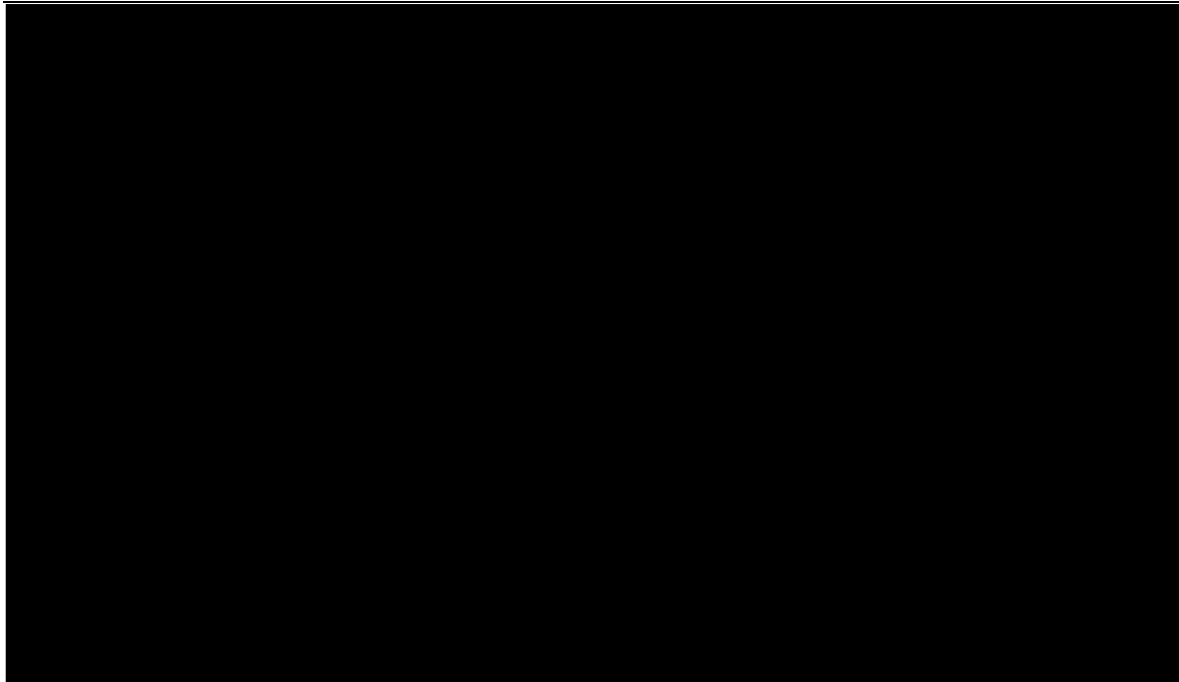
Obrázok 12: Obsadenosť stavov na liečbe SEKQ4W pre rameno SEKQ4W v nastavení DR



*V 16. týždni na začiatku grafu sa skokovo prerozdolí počet pacientov a výrazne sa zníži stav NR. K tomuto skoku dochádza kvôli prechodu pacientov v stave NR na inú liečbu, nie kvôli klinickému zlepšeniu pacientov.

Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 13: Obsadenosť stavov na liečbe SEKQ2W pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W v nastavení DR



*Do 16. týždňa na liečbe SEKQ2W nie sú na grafe žiadny pacienti. V 28. týždni na začiatku grafu sa skokovo prerozdolí počet pacientov a výrazne sa zníži stav NR. K tomuto skoku dochádza kvôli prechodu pacientov v stave NR na inú liečbu, nie kvôli klinickému zlepšeniu pacientov.

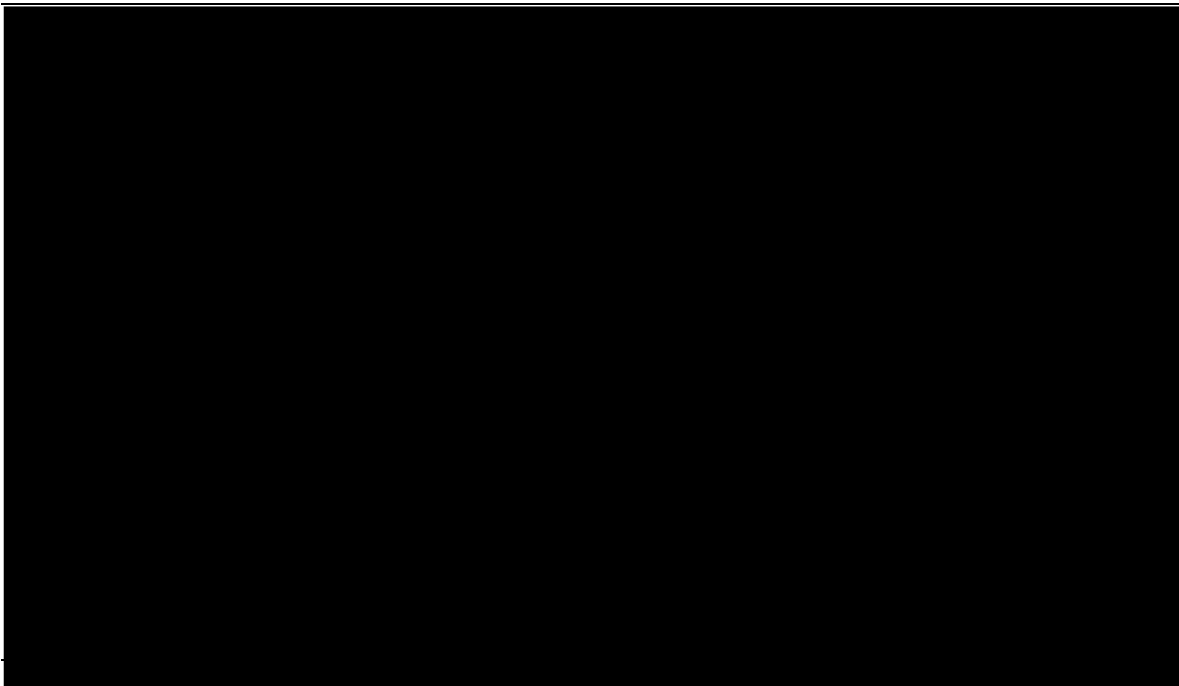
Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 14: Obsadenosť stavov na liečbe SoC pre rameno SoC v nastavení DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 15: Obsadenosť liečby pre rameno SEKQ4W v nastavení DR¹⁵



EM

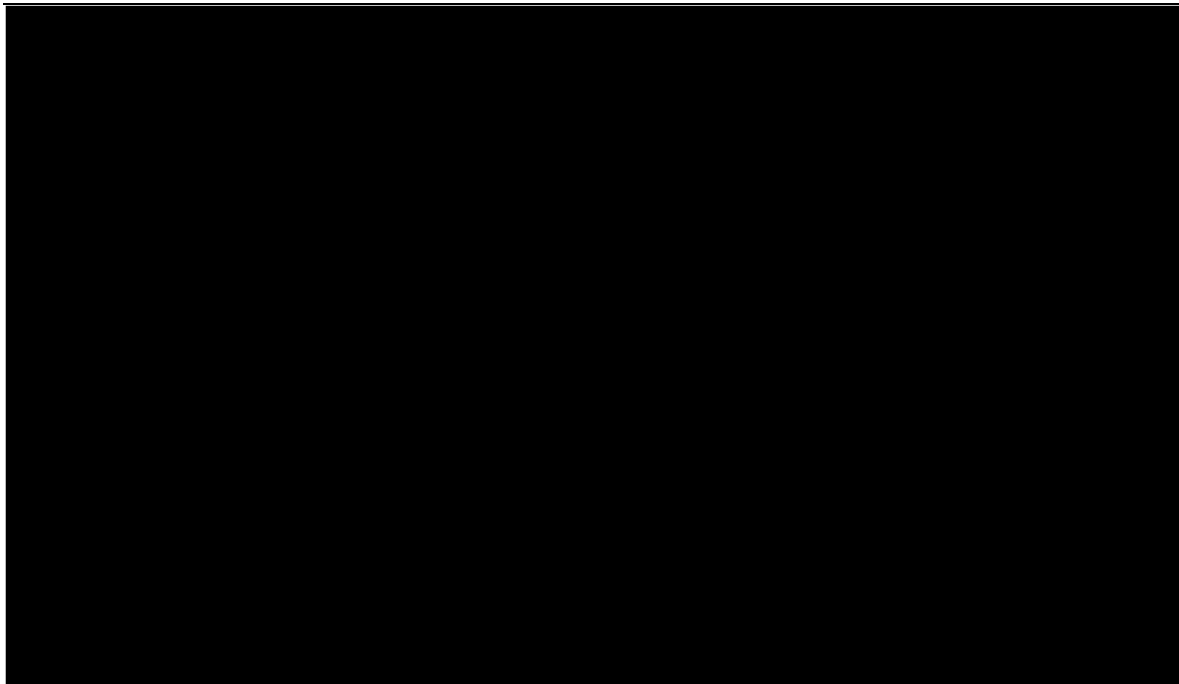
¹⁵ Pacient po zlyhaní liečby SEK ostáva na SoC

Obrázok 16: Obsadenosť liečby pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W v nastavení DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Obrázok 17: Obsadenosť liečby SoC pre rameno SoC v nastavení DR



Zdroj: spracovanie NIHO na základe FEM

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** aplikovanie prechodových pravdepodobností podľa DR pre časť upitrovaných pacientov. Túto zmenu popisujeme vyššie v časti 5.2.3.
- **Akceptujeme** pravidlá ukončenia liečby po skončení indukčnej fázy a po zotrvaní v stave HiSCR < 25 dlhšie ako 3 cykly. Komisia NICE model s rovnakými pravidlami ukončenia liečby označila za vhodný [48, str. 18]. Podľa indikačného obmedzenia, ktoré žiada DR však má byť vyhodnotená účinnosť liečby až po 32 týždni.

Očakávame však, že modelované pravidlá ukončenia liečby budú v súlade s klinickou praxou a neočakávame významný rozdiel zmeny nastavenia na 32 týždňov.

- V modeli sme **opravili** chybu na hárku „BSC“ pri ktorej sa rozdielne počítal vek pacientov na liečbe pre SoC oproti iným ramenám. Týmto spôsobom sa vo výsledku spočítaval iný počet cyklov v modeli pre SoC. Táto oprava zvyšuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC zanedbateľne málo.

Vyprchanie prínosu

DR modeluje prechodové pravdepodobnosti v stave mimo liečby podľa SoC a nemodeluje tak prínos liečby v zlepšení klinického stavu po jej ukončení.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta a liečby. Údaje pochádzajú zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-3L.

Hodnoty utilít podľa stavu a liečby uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). V stave mimo liečby DR modeluje iba jednu hodnotu utility, aj keď modeluje pacientov v podstavoch HR, R, PR a NR. DR tiež modeluje zníženie kvality života na základe nežiaducich udalostí. Hodnotu disutilít pre rôzne nežiaduce udalosti DR získal z publikácie Sullivan et al. [49]. Toto zníženie aplikuje podľa podielov nežiaducich udalostí pre liečbu, ktorú práve pacient užíva zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE pre každý cyklus.

Tabuľka 17: Prehľad utilít podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	SEKQ4W	SEKQ2W	SoC
HR	■	■	■
R	■	■	■
PR	■	■	■
NR	■	■	■
Mimo liečby	■	■	■

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie hodnôt a spôsobu zapracovania utilít pre stav mimo liečby a nezpracovanie zníženia kvality života v dôsledku narastajúceho veku **neakceptujeme**. Nastavujeme hodnoty utilít v stave mimo liečby na rovnakú hodnotu ako pre SoC v každom ramene podľa podstavu HR, R, PR a NR. Tiež sme zapracovali zníženie kvality života v dôsledku narastajúceho veku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie rozdielnych utilít pre stav NR podľa liečby a poolovaných utilít pre všetky ostatné stavy. Toto nastavenie akceptovala aj komisia v hodnotení NICE [50, str. 22], ale iba do 16. týždňa.
- **Neakceptujeme** hodnoty utilít v stave mimo liečby. Nastavujeme hodnoty utilít pre ramena so SEK v tomto stave podľa ramena SoC. Nakoľko DR používa rovnaké hodnoty pre stav mimo liečby ako pre stav NR v závislosti od ramena liečby, modeluje vlastne dlhodobé pretrvanie účinku liečby SEK po jeho vysadení, čo nepovažujeme za preukázané, ani klinicky dôveryhodné. Komisia NICE preferovala používať poolované hodnoty cez liečby pre každý stav od 16. týždňa [50, str. 23]. Nastavenie podľa NICE komisie považujeme za konzervatívne a modeluje sa pri jeho použití klinicky nedôveryhodný efekt, pri ktorom od 16. týždňa narastie utilita v ramene SoC pre pacientov v stave NR bez akejkoľvek zmeny liečby, alebo stavu pacientov. Táto zmena zvyšuje ICUR SEKQ4W- >SEKQ2W voči SoC o 121,9-tisíc € / QALY.
- **Neakceptujeme** použitie jednej hodnoty utility pre stav mimo liečby. Nakoľko pacienti v stave mimo liečby môžu stále prechádzať do lepších stavov, meníme toto nastavenie, aby všetci pacienti v stave mimo liečby mali hodnotu utilít z SoC podľa podstavu v ktorom sa práve nachádzajú (podľa podstavov HR, R, PR a NR). Toto nastavenie je v súlade s preferovaným nastavením EAG-NICE (nie však preferované nastavenie

komisie NICE, vid' vyššie) [50, str. 22]. Táto zmena zvyšuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC o 84,4-tisíc € / QALY. V tejto zmene je však zahrnutý aj vplyv predchádzajúcej zmeny.

- **Akceptujeme** zapracovanie zníženia kvality života kvôli AE. DR aplikuje toto zníženie každý cyklus a zároveň ho aplikuje aj pre pacientov v stave mimo liečby podľa hodnoty SoC. Je nepravdepodobné, že by pacient prežíval nežiaduce účinky z liečby celý časový horizont. Nakoľko však toto nastavenie nemá významný vplyv na výsledok a je mierne konzervatívne, akceptujeme jeho použitie.
- **Akceptujeme** zdroj disutilít. Ten istý zdroj akceptoval aj EAG v hodnotení NICE [40, str. 268].
- **Neakceptujeme** nezpracovanie zníženia kvality života v dôsledku narastajúceho veku. Aplikovali sme tento pokles na základe metódy Ara et Brazier, 2010 [51]. Táto zmena zvyšuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC o 1,6-tisíc € / QALY.

5.2.6 Náklady

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na lieky podľa 01/2024 kategorizačného zoznamu. Náklady pre SoC prepočítava podľa úhrady na štandardnú dávku liečiva (UZP2) a následne používa úhradu na cyklus (výpočet použitých nákladov je uvedený v tabuľke nižšie, Tabuľka 18). DR v ramene intervencie započítava aj náklady za SoC počas celého časového horizontu pre všetky ramená. Pre SEK DR používa úhradu podľa ZKL vo výške 1 003,63 € za balenie. V ramene SEKQ4W DR používa dávkovanie raz za cyklus. Pre upitrovaných pacientov používa dávkovanie dva razy za cyklus. Prechod pacientov na zvýšené dávkovanie je diskutované v častiach 5.2.3 a 5.2.4. DR započítava jednorazové náklady za podanie SEK iba v prvý cyklus modelu na základe databázy jednotkových nákladov. DR nezapočítava náklady za podanie v ramene SoC.

Tabuľka 18: Zastúpenie liečebných režimov v 2. línii SoC na Slovensku podľa prieskumu DR spolu s úhradami

Skupina liečob	Liečivo	Podiel (%)	UZP2	Vážený náklad na liečivá a SoC spolu
Antibiotikum	Klindamycín	■	0,930 €	■
	Orálne tetracyklíny	■	0,074 €	■
	Rifampicín	■	0,392 €	■
Kortikosteroid	Orálny prednizolón	■	0,159 €	■
	Intraleziózný triamcinolón	■	0,160 €	■
Retinoid	Izotretinoín	■	0,540 €	■
	Acitretín	■	1,049 €	■
Imunosupresívum	Cyklosporín	■	2,560 €	■
Hormonálna liečba	Orálne kontraceptíva	■	0 €	■
Antiinfektikum	Dapsón	■	0,059 €	■
Biologická liečba	Infliximab	■	6,047 €	■
	Spolu na deň			■
	Spolu na cyklus			■

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Pre rameno SEKQ4W->SEKQ2W používame náklady lepšie zodpovedajúce prínosu podľa modelu SEKQ4W. V modeli sa chybné pripočítavali náklady v ramene SoC dvakrát. Túto chybu sme **opravili**. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- **Neakceptujeme** náklady za SEK v ramene SEKQ4W->SEKQ2W. Nakoľko meníme v NIHO nastavení modelovanie prínosu podľa SEKQ4W bolo potrebné pozmeniť modelované náklady na liečbu SEK. V NIHO nastavení odhadujeme, že ■ % pacientov bude upitrovaných a navyšujeme o toľko náklady za SEK. Odhad podielu upitrovaných pacientov je priemerná hodnota z modelu SEKQ4W->SEKQ2W. Túto zmenu sme popisovali v časti 5.2.3.

- **Akceptujeme** výpočet úhrady za SoC cez UZP2. Bežne by sme preferovali počítať s dávkovaním a úhradou VZP za balenie, keďže ide však prevažne o orálne liečivá, ktorých úhrada VZP nie je vysoká, neočakávame významný vplyv tejto zmeny.
- **Akceptujeme** započítanie nákladov pre SoC aj v ramene SEK. Keďže SoC je prevažne zložená z antibiotík a kortikosteroidov, ktoré považujeme ako bežnú komorbitantnú liečbu k liečbe SEK, považujeme tieto pridané náklady za klinicky hodnoverné. Zároveň ide o konzervatívne nastavenie, ktoré mierne znižuje neistotu.
- Oprava dvojitého zarátania SoC zvyšuje ICUR SEKQ4W->SEKQ2W voči SoC o 2,9-tisíc € / QALY.

Náklady na zdravotnú starostlivosť

DR započítava náklady za zdravotnú starostlivosť v každom cykle podľa stavu pacientov. Zdravotnú starostlivosť rozdeľuje na súvisiacu s chirurgickými výkonmi a nesúvisiacu s chirurgickými výkonmi. Miera spotreby zdravotnej starostlivosti bola použitá na základe výsledkov prieskumu spoločnosti Pharm-In, do ktorého boli zapojení piati odborníci z nasledujúcich pracovísk:

- Fakultná nemocnica J.A. Reimana Prešov (dvaja respondenti)
- Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica
- Univerzitná nemocnica Martin
- Fakultná nemocnica Trnava

Spolu bolo na pracoviskách liečených ■■■ pacientov. Použité miery spotreby zdravotnej starostlivosti uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Jednotkové náklady na zdravotnú starostlivosť boli získané z dát NCZI z účtu poisťovne 2022 dodaných spoločnosti Pharm-In na ich žiadosť. Tieto náklady boli zisťované pre ústavnú hospitalizáciu (ÚH), špecializovanú ambulantnú starostlivosť (ŠAS) a spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky (SVLZ) v roku 2022 pre diagnózu L73 (Iná choroba vlasových folikulov). Tieto náklady boli ďalej rozdelené podľa oddelenia, na ktorom boli vykázané (dermatovenerológia, chirurgia, alebo plastická chirurgia). Použité jednotkové náklady sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 19: Miera spotreby zdrojov zdravotnej starostlivosti podľa zdravotných stavov

Typ návštevy	Spotreba zdrojov podľa zdravotných stavov (priemerný počet jednotiek za rok)			
	HR	R	PR	NR
Počet hospitalizácií nesúvisiacich s chirurgickým výkonom	■	■	■	■
Počet rutinných ambulantných návštev - dermatovenerologická ambulancia	■	■	■	■
Ošetrovanie rán, ktoré nesúvisia s chirurgickým výkonom	■	■	■	■
Počet návštev na urgentnom príjme	■	■	■	■
Počet hospitalizácií súvisiacich s chirurgickým výkonom	■	■	■	■
Počet rutinných ambulantných návštev - odd. plastickej chirurgie	■	■	■	■
Počet hospitalizácií súvisiacich s chirurgickým výkonom - chirurgické oddelenie	■	■	■	■
Počet rutinných ambulantných návštev - chirurgická ambulancia	■	■	■	■
Ošetrovanie rán, ktoré súvisia s chirurgickým výkonom	■	■	■	■

Zdroj: [9]

Tabuľka 20: Jednotkové náklady na zdravotnú starostlivosť

Typ zdravotnej starostlivosti	Zdravotná starostlivosť	Náklady (€)
Nesúvisiace s chirurgickým výkonom	1. Hospitalizácie nesúvisiace s chirurgickým výkonom	■
	2. Rutinné ambulantné návštevy, ktoré nesúvisia s chirurgickým výkonom – dermatovenerologická ambulancia	■
	3. Ošetrovanie rán, ktoré nesúvisí s chirurgickým výkonom	■
	4. Návšteva urgentného príjmu	■
Súvisiace s chirurgickým výkonom	5. Hospitalizácie súvisiace s chirurgickým výkonom	■
	6. Rutinné ambulantné návštevy, ktoré súvisia s chirurgickým výkonom – chirurgická ambulancia	■
	7. Ošetrovanie rán, ktoré súvisí s chirurgickým výkonom	■
	8. Hospitalizácie súvisiace s chirurgickým výkonom – chirurgické oddelenie	■
	9. Rutinné ambulantné návštevy, ktoré súvisia s chirurgickým výkonom – oddelenie plastickej chirurgie	■

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie jednotkových nákladov za zdravotnú starostlivosť **akceptujeme**. Náklady sú však neisté, nakoľko boli zisťované pre diagnózu L73 a nie špecificky pre HS (L73.2).

Náklady na AE

Náklady na AE boli získané z účtu poistenca z roku 2022 z dát NCZI. Pre náklady pre konkrétne udalosti sa používal MKCH kód špecifický pre manažment konkrétnej AE. Pre AE stupňa 3 – 4 sa použili náklady na ukončenie hospitalizáciu v priemere na všetkých oddeleniach SR pre MKCH kód L73 z dát NCZI z účtu poistenca. DR konzervatívne predpokladal, že polovica vyskytnutých AE bude stupňa 3 – 4. DR náklady za AE aplikuje podľa podielov nežiaducich udalostí zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE každý cyklus.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Ako uvádzame v časti 5.2.5, toto nastavenie nemá významný vplyv na výsledok, a je mierne konzervatívne.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahrnul odpad pre žiadne z liečiv.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nezahrnutie odpadu pri liečive SEK. Považujeme za potrebné uvažovať náklady na nespotrebované časti balenia aj pri baleniach obsahujúcich viac balení (trojbalenie SEK), keďže liečba nie je vždy ukončená po spotrebovaní balenia, ale v ľubovoľnom čase. Pri ukončení liečby ostane určitá časť trojbalenia nespotrebovaná. VZP však znáša celé náklady na toto balenie. Štandardne uvažujeme ako priemernú nespotrebovanú časť polovicu balenia. V tomto prípade berieme náklady na polovicu trojbalenia. Pre SoC nebolo potrebné započítavať odpad, nakoľko pre obe ramená by bol rovnako veľký. Na náklady na nespotrebované časti trojbalenia sme uplatnili diskontáciu vychádzajúcu z pomeru celkových nediskontovaných a diskontovaných nákladov na lieky. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1,0-tisíc €/QALY.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Napriek viacerým chybným vzorcom sme neidentifikovali ďalšie významné problémy s fungovaním predloženého modelu. Deterministické výsledky sa prepočítavali rýchlo, bez potreby makra. Model bol relatívne jednoduchý a prehľadný.

5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model dodaný DR v odpovedi na výzvu č. 2 pri nastavení pravidla ukončenia liečby podľa tunelového stavu. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	SEKQ4W	SEKQ4W->Q2W	SoC
Roky života (nediskontované)			
QALY			
HiSCR ≥ 75			
HiSCR 50 - 74			
HiSCR 25-49			
HiSCR < 25			
Mimo liečby			
AE disutilita			
spolu			
Náklady			
Liečba			
Podanie			
neliekové náklady			
náklady spojené s AE			
spolu			
vs. SoC			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR			
Prahová hodnota – násobok *	3	3	
Prahová hodnota - v € *	60 622 € / QALY ¹⁶	60 622 € / QALY	

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

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

- Nastavili sme účinnosť upitirácie na rovnakú ako pre bežné dávkovanie SEKQ4W a upravili sme náklady pre upitiráciu.
- Zmenili sme zdroj utilít pre pacientov mimo liečby pre ramená intervencie.
- Zmenili sme spôsob započítania utilít zo stavu mimo liečby pre všetky ramená.
- Zapracovali sme pokles kvality života na základe rastúceho veku.
- Započítali sme náklady na odpad (polovicu trojbalenia SEK).
- Opravili sme spôsob započítavania všeobecnej mortality.
- Opravili sme vzorcovú chybu započítania nákladov za SoC v ramene SoC.

¹⁶ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplýva z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.

- Opravili sme chybné dvojité započítavanie nákladov SoC v ramene SoC.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, SEKQ4W->SEKQ2W dosahuje ICUR voči SoC na úrovni **177 683 €/QALY**, a SEKQ4W dosahuje ICUR voči SoC na úrovni **115 542 €/QALY** a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so SoC je 40 415 €/QALY). Oproti nastaveniu DR je táto prahová hodnota nižšia v nastavení NIHO.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška ÚZP za 300 mg SEK v indikácii dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou HS s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú a biologickú liečbu ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 003,63 €.

V prípade, že by DR bol ochotný pristúpiť na zmenu indikačného obmedzenia, resp. dohodu podmienok v MEA ohľadom upitácie (alternatívny scenár NIHO), by bola maximálna úhrada prepočítaná len na základe výsledkov voči SEKQ4W. Maximálna úhrada za 300 mg by v tomto alternatívnom scenári bola vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 003,63 €. Zmenu indikačného obmedzenia, alebo podmienok v MEA navrhujeme tak, aby dávka SEKQ2W nebola pacientom preplácaná z VZP nad rámec úhrady za SEKQ4W.

Tabuľka 22: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	SEKQ4W	SEKQ4W-Q2W	SoC
Roky života (nediskontované)			
QALY			
HiSCR ≥ 75			
HiSCR 50 - 74			
HiSCR 25-49			
HiSCR < 25			
Mimo liečby			
AE disutilita			
spolu			
Náklady			
Liečba			
Podanie			
neliekové náklady			
náklady spojené s AE			
spolu			
vs SoC			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR	115 542 € / QALY	177 683 € / QALY	
Prahová hodnota – násobok *	2	2	
Prahová hodnota - v € *	40 415 € / QALY ¹⁷	40 415 € / QALY	

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

5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj

¹⁷ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.

v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 23: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR používa údaje zo štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Povolená liečba v ramene PLA nezodpovedá klinickej praxi SoC. Zároveň boli údaje o účinnosti kontrolované iba do 16. týždňa a merané maximálne do 52. (vid. 4.6.1). Nižšia externá validita a krátkodobé sledovanie vnášajú do hodnotenia extrémnu neistotu. Zároveň použitie dát pre SoC z podania adalimumabu je neisté.
- DR použil hodnoty jednotkových nákladov zdravotnej starostlivosti, ktoré boli zisťované pre diagnózu L72. Táto diagnóza je nadskupina diagnóz, pod ktorú patrí HS. Náklady špecificky pre HS (L73.2) sa môžu líšiť. Toto nastavenie vnáša do hodnotenia miernu neistotu.
- DR používa viacero konzervatívnych nastavení, ktoré mierne znižujú neistotu. Ide o nastavenia:
 - zapracovanie zníženia kvality života kvôli AE a náklady za AE pre každý cyklus,
 - výpočet nákladov pre AE 3 – 4 stupňa,
 - započítanie SoC aj do ramena SEK.
- V NIHO nastavení používame rovnakú účinnosť pre SEKQ4W ako pre uptitráciu. Toto nastavenie je konzervatívne a do hodnotenia vnáša pozitívnu neistotu (znižuje celkovú neistotu, že podmienky nákladovej efektívnosti nebudú splnené).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet

Indikácia A – 1. a vyššia línia biologickej liečby

Na základe výsledkov klinickej časti (časť 4.1) sme nevykonali analýzu dopadu na rozpočet v indikácii A.

Indikácia B – 2. a vyššia línia biologickej liečby

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. €.

V prípade, že by DR pristúpil na zmenu indikačného obmedzenia (alternatívny scenár NIHO), odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € na základe nižšej minimálnej zľavy v tomto alternatívnom scenári. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. €.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú a spočíva najmä v odhade penetrácie lieku Cosentyx, odhade počtu pacientov v súčasnosti liečených vo režime a odhade počtu pacientov na uptitrácii.

6.2 Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v modeli dopadu na rozpočet (BIA) modeloval nasledovné predpoklady:

- Postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 01/2025.
- Rovnakú hodnotu nákladov za SoC ako je použitá vo farmako-ekonomickom modeli a jednotkové náklady za SEK podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (1 003,63 €).
- Náklady za SoC nezapočítava v ramenách SEKQ4W a SEKQ2W.
- DR modeluje uptitráciu pre pacientov, ktorí v 16. týždni nemajú dostatočnú odpoveď na liečbu.
- DR modeluje ukončenie liečby SEK pre pacientov na vyššej dávke SEKQ2W po 16. týždni podávania zvýšenej dávky (32. týždeň od vstupu pacienta do modelu). V modeli je tiež zapracovaná pravdepodobnosť ukončenia liečby z akýchkoľvek príčin v udržiavacej fáze rovnako ako vo farmako-ekonomickom modeli.
- Pacienti v ramene SoC zostávajú na liečbe počas celého trvania modelu. DR SoC považuje za nahrádzanú liečbu. Zároveň započítava výnimkových pacientov na liečbe SEK do nahrádzanej liečby.

Výpočet vhodných pacientov

- DR odhadoval počet pacientov v súčasnosti liečených na HS na základe analýzy spoločnosti Pharm-In, ktorá analyzovala údaje o počte pacientov s vykázanou ambulatnou starostlivosťou v súvislosti s diagnózou L73.2 z dát NCZI v rokoch 2015 – 2021. Tieto dáta boli následne extrapolované lineárnou regresiou do roku 2024. Odhady počtov pacientov s diagnózou L73.2 pre roky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 24).
- Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) DR vypočítal na základe analýzy spoločnosti Pharm-In, pričom do cieľovej populácie vstupovali iba dospelí pacienti, so stredne ťažkou až ťažkou HS, ktorí neodpovedali na konvenčnú systémovú terapiu. Proporcie pacientov boli získané z prieskumu vykonaného spoločnosťou Pharm-In. DR rozdeľuje pacientov do 1. línie (indikácia A) a do druhej línie (indikácia B) v pomere ■. Odvodenie cieľovej populácie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).
- Na základe smernice lineárneho modelu a prepočtu cieľovej populácie DR odhadoval počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) vo výške približne ■ – ■ pacientov za rok (Tabuľka 25).

- DR odhadoval cieľovú penetráciu pre PSVL vo výške ■■■ % s postupným nástupom pacientov počas 5 rokov. Pre PBVL DR odhadoval postupný nárast penetrácie z ■■■ % na ■■■ % v prvých 5 rokoch. Výsledný počet pacientov liečených SEK uvádzame nižšie (Tabuľka 26).
- DR predpokladá vstup 104 pacientov liečených v roku 2024 vo výnimkovom režime v prvý rok modelu. Polovica týchto pacientov vstupuje do režimu s vyššou dávkou SEKQ2W. V odpovedi na žiadosť č. 2 po aktualizovaní interných odhadov DR odhaduje ■■■ pacientov. DR uviedol, že odhad vychádza z interných dát o výške úhrady na výnimku a z počtu schválení výdajov balení lekární, alebo distribútorovi s takto zníženou UZP. DR započítava úhradu za výnimkových pacientov v nahrádzanej liečbe vo výške ■■■ % úhrady.

Tabuľka 24: Odhadované počty cieľovej populácie na liečbu SEK

Rok	2021*	2022	2023	2024	2025**	2026	2027	2028	2029
Pacienti s ambulantnou starostlivosťou	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Cieľová populácia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Podiel pacientov v indikácii B	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Cieľová populácia (indikácia B)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Posledný rok s tvrdými dátami

**Rok odhadovaného zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL)

***Údaj vstupujúci do výpočtu PSVL

Zdroj: spracovanie NIHO na základe [52]

Tabuľka 25: Odhadované počty cieľovej populácie na liečbu SEK podľa DR (obe indikácie spolu)

Riadok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) - výpočet:					
a	-	Celkový počet pacientov s HS v roku 2024		■■■	Modelovanie lineárnou regresiou
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
c	b * podiel	Z toho pacienti so stredne ťažkou až ťažkou HS	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
d	c * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhala konvenčná systémová terapia	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
e	d * podiel	Pacienti vhodní pre diagnózu B	■■■	■■■	Odhad DR
	e	Cieľová populácia PSVL		■■■	
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL) - výpočet:					
a	-	Odhadovaný počet incidentných pacientov s diagnózou HS za rok		■■■	Modelovanie lineárnou regresiou
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
c	b * podiel	Z toho pacienti so stredne ťažkou až ťažkou HS	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
d	c * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhala konvenčná systémová terapia	■■■	■■■	Prieskum Pharm-In
e	d * podiel	Pacienti vhodní pre diagnózu B	■■■	■■■	Odhad DR
	d	Cieľová populácia PBVL		■■■	

Zdroj: spracovanie NIHO na základe [52]

Tabuľka 26: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

Výsledky	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)			■		
Kumulatívna penetrácia pre rameno PSQL	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSQL	■	■	■	■	■
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	■	■	■	■	■
Penetrácia pre rameno PBVL	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	■	■	■	■	■
Počet pacientov z výnimkového režimu	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu v indikácii B (PSVL + PBVL + výnimkový režim)	■	■	■	■	■

*Pacienti v režime výnimiek technicky pokračujú na liečbe z predchádzajúceho obdobia, avšak započítavame ich ku pacientom, čo v danom roku začínajú liečbu, nakoľko v tomto roku vstúpia do modelu v udržiavacej fáze

Zdroj: [9]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (nakoľko sa odhaduje vstup do ZKL od 01/2025, ide zároveň o ročné obdobia)

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Predpokladaná spotreba balení	■	■	■	■	■
Náklady na SEK pri oficiálnej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (SoC)	■	■	■	■	■
náklady na pacientov vo výnimkovom režime	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade	■	■	■	■	■

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

6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme modelovanie uptitrácie a spôsob aplikovania prerušenia liečby v udržiavacej fáze s neistotou. BIA predpoklady prerušenia liečby nezodpovedajú predpokladom aplikovaným vo FEM v ramene SEKQ4W->SEKQ2W.

Neakceptujeme hodnotu prerušenia liečby v udržiavacej fáze. Pre lepšiu podobnosť FEM a BIA modelu používame ■ % mieru prerušenia pre každý rok. Toto nastavenie je však neisté, nakoľko samotný FEM model nemusí odrážať počet pacientov na liečbe SEKQ4W a SEKQ2W v klinickej praxi.

Neakceptujeme spôsob výpočtu nákladov za nahrádzanú liečbu. V nahrádzanej liečbe počítame len výnimkových pacientov na SEK so zníženou úhradou. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** započítanie nákladov za SoC ako nahrádzanej liečby v dopade na rozpočet. Nezapočítanie SoC v ramene SEKQ4W a SEKQ2W nie je konzistentné s nastavením vo farmako-ekonomickom modeli. Nakoľko však zapracovanie nákladov za SoC do oboch ramien nemá vplyv na výsledok (SoC nebude v skutočnosti nahrádzaná, ale liečba SEK sa pridá k tejto liečbe), nezapočítavame náklady za SoC vôbec.
- **Akceptujeme** použitie nákladov za pacientov vo výnimkovom režime pre výpočet nákladov za nahrádzanú liečbu vo výške ■ %. Výpočet nákladov za nahrádzanú liečbu v kontexte budúcich rokov je však neistý, nakoľko je náročné predpokladať, či pacientom stále bude hrazený SEK na výnimku, alebo nie. V modeli sa predpokladá, že všetkým doteraz liečeným pacientom na výnimku sa ju podarí získať aj pre ostatné obdobia, avšak model neráta s ďalšími potenciálnymi pacientami na výnimku.

Neakceptujeme výpočet pacientov vhodných na liečbu. Tento počet sme zmenili na základe úpravy veľkosti vhodnej populácie len pre indikáciu B a zmenených odhadov penetrácie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** spôsob odhadu veľkosti cieľovej populácie. Upravili sme odhad veľkosti cieľovej populácie na základe analýzy spoločnosti Pharm-In a dát z NCZI. DR neodvodil počet cieľovej skupiny oddelene pre indikáciu A a indikáciu B. Tento postup nepovažujeme za správny, nakoľko nezohľadňuje účinnosť a penetráciu trhu ADA v predchádzajúcej línii v indikácii B. Keďže hodnotíme iba indikáciu B, bolo potrebné pozmeniť výpočet pacientov vhodných na liečbu SEK v tejto indikácii. DR pri odhade vhodnej populácie používal podiel pacientov, ktorým zlyhala konvenčná systémová terapia, avšak podľa IO sú na indikáciu B vhodní iba pacienti, ktorým zlyhal aj ADA. Podiel pacientov liečených ADA sme odhadli na základe údajov z NCZI a odhadu počtu pacientov, ktorým zlyhala konvenčná liečba za rok 2021. Podiel pacientov, ktorým zlyhala liečba ADA, sme získali z publikácie od spoločnosti Pharm-In, ktorá vychádzala z prieskumu od odborníkov. Odhad veľkosti cieľovej populácie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 28).
- **Neakceptujeme** spôsob započítania pacientov vo výnimkovom režime. V scenári NIHO odpočítavame pacientov vo výnimkovom režime od pacientov nasadených z PSVL. DR započítava vstup 104 pacientov z výnimkového režimu v 01/2025, avšak pri výpočte počtu pacientov liečených SEK neodrátava týchto pacientov z pacientov vstupujúcich z PSVL. Nakoľko pri odvodení PSVL sa vychádza z počtu všetkých pacientov liečených na HS, ide o dvojité započítavanie týchto pacientov.
- **Neakceptujeme** predpoklad DR o počte výnimkových pacientov podľa odhadov uvedených v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 2 (■ pacientov v režime výnimiek). Zatiaľ čo odhady DR sme dodatočne neoverovali, z verejných dát z účtu poistenca bolo už v roku 2022 liečených 25 pacientov na ministerskú výnimku (iný typ výnimky ako režim výnimiek spomínaný vyššie). Nakoľko SEK získal registráciu na liečbu HS v EMA až 04/2023, dá sa predpokladať navýšenie počtu pacientov liečených SEK v režime výnimiek. Podľa našich prepočtov je však PSVL maximálne ■. Predpokladáme, že takmer všetci PSVL majú vybavenú liečbu SEK na výnimku. Nezapočítavame iný vstup PSVL ako pacientov z výnimkového režimu. Počet pacientov na výnimku ešte upravujeme o odhadovanú penetráciu na trh podľa predpokladov uvedených nižšie. Presný počet týchto pacientov je však neistý a vnáša do odhadu dopadu na rozpočet značnú neistotu.
- **Akceptujeme** rozdelenie výnimkových pacientov v rovnakom pomere do ramena SEKQ4W a SEKQ2W. Tento predpoklad je v súlade s modelom v ktorom sú tieto dávkovacie režimy v priemere v pomere ■ % : ■ %. Podľa vyjadrenia odborníčky z odpovede na výzvu č. 2 však v klinickej praxi lieči pacientov v intenzifikovanom režime v pomere 15 % : 85 % pre SEKQ4W voči SEKQ2W. Nakoľko nemáme overenie týchto údajov, používame podobný pomer ako vzniká z predpokladov FEM.
- **Neakceptujeme** predpoklady DR o penetrácii na trh. Použili sme vlastný odhad penetrácie pre PSVL a PBVL na úrovni 95 %. DR neuvádza odhad penetrácie pre indikáciu A a indikáciu B oddelene. Keďže hodnotíme iba indikáciu B, bolo potrebné spraviť odhady o penetrácii pre ramená PSVL a PBVL v indikácii B. Predpokladáme, že penetrácia PBVL môže dosahovať vyššie hodnoty, nakoľko nasledujúca liečba sú už len SoC a chirurgické zákroky. Zároveň je predpoklad, že ak pacienti mali prístup a boli vhodní na liečbu ADA, rovnaké podmienky budú zachované aj pre SEK. Na základe veľkého počtu odhadovaných výnimkových pacientov a predpokladu ochoty pacientov pokračovať na biologickej liečbe odhadujeme maximálnu penetráciu 95 % .
- NIHO odhaduje stály vstup ■ pacientov každý rok z PBVL. Naproti tomu, v podaní SMC DR odhadoval 8 – 49 pacientov liečených SEK od 1. do 5. roku [17, str. 10]. NICE odhadoval nízky dopad na rozpočet pod 5 000 000 libier ročne. Vychádzal pri tom z odhadu malej populácie vhodnej na liečbu SEK na úrovni 400 – 800 pacientov [53].
- **Opravili** sme v modeli chybu pri ktorej sa pacienti vstupujúci do ramena SEKQ2W počítali z nesprávneho mesiaca z predchádzajúceho modelu.

Tabuľka 28: Odhadovaná veľkosť cieľovej populácie na liečbu SEK podľa NIHO (indikácia B)

Riadok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) - výpočet:					
a	-	Celkový počet pacientov s HS v roku 2024		■	Modelovanie lineárnou regresiou
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■	■	Prieskum Pharm-In
c	b * podiel	Z toho pacienti so stredne ťažkou až ťažkou HS	■	■	Prieskum Pharm-In
d	c * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhala konvenčná systémová terapia	■	■	Prieskum Pharm-In
e	d * podiel	Z toho pacienti, ktorí dostali ADA	■	■	Odhad NIHO
f	e * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhal ADA	■	■	Prieskum Pharm-In
	f	Cieľová populácia PSVL		■	
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL) - výpočet:					
a	-	Celkový počet novodiagnostikovaných pacientov s HS v roku 2024		■	Modelovanie lineárnou regresiou
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■	■	Prieskum Pharm-In
c	b * podiel	Z toho pacienti so stredne ťažkou až ťažkou HS	■	■	Prieskum Pharm-In
d	c * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhala konvenčná systémová terapia	■	■	Prieskum Pharm-In
e	d * podiel	Z toho pacienti, ktorí dostali ADA	■	■	Odhad NIHO
f	e * podiel	Z toho pacienti, ktorým zlyhal ADA	■	■	Prieskum Pharm-In
	f	Cieľová populácia PBVL		■	

Zdroj: spracovanie NIHO na základe [52]

Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO

Výsledky	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)			■		
Penetrácia pre rameno PSVL	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL	■	■	■	■	■
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	■	■	■	■	■
Penetrácia pre rameno PBVL	■	■	■	■	■
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu (PSVL + PBVL)	■	■	■	■	■

*Predpokladáme, že všetci pacienti v ramene PSVL sú už teraz liečení vo výnimkovom režime

**Pacienti v režime výnimiek technicky pokračujú na liečbe z predchádzajúceho obdobia, avšak započítavame ich ku pacientom, čo v danom roku začínajú liečbu, nakoľko v tomto roku vstúpia do modelu

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

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí rok vo výške ■ mil. €. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. €.

V prípade, že by DR upravil indikačné obmedzenie podľa návrhu NIHO, alebo bol ochotný pristúpiť na iné podmienky úhrady za režim dávkovania SEKQ2W v MEA, predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Cosentyx v tretí

rok vo výške ■ mil. € na základe nižšej minimálnej zľavy a rozdielny počet liečených pacientov v tomto alternatívnom scenári. V alternatívnom scenári predpokladáme rovnaký počet pacientov ako pri základnom scenári, avšak pre pacientov na dávkovaní SEKQ4W započítavame náklady iba za jedno balenie na mesiac. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. €.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú a spočíva najmä v odhade penetrácie Cosentyxu a odhade počtu pacientov v súčasnosti liečených vo výnimkovom režime. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 30, Tabuľka 31).

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky, základný scenár

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Predpokladaná spotreba balení	■	■	■	■	■
Náklady na SEK pri oficiálnej úhrade (1 003,63 €)	■	■	■	■	■
Náklady na SEK pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
náklady na pacientov vo výnimkovom režime – nahradzaná liečba	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (1 003,63 €)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky, alternatívny scenár

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	■	■	■	■	■
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	■	■	■	■	■
Predpokladaná spotreba balení	■	■	■	■	■
Náklady na SEK pri oficiálnej úhrade (1 003,63 €)	■	■	■	■	■
Náklady na SEK pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
náklady na pacientov vo výnimkovom režime – nahrádzaná liečba	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri oficiálnej úhrade (1 003,63 €)	■	■	■	■	■
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 v prípade 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 použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1 Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos SEK v znižovaní počtu lézií a vzplanutí, čo má dopad na zlepšenie zdravotného stavu a kvality života pacienta.

Podľa OZ Bodkáčik môže liečba SEK priniesť zlepšený zdravotný stav, zlepšenie myslenia s kladným a pozitívnym postojom k životným výzvam. Pre príbuzných môže zlepšenie stavu pacienta priniesť uľahčenie starostlivosti a komunikácie s pacientom.

SEK má potenciál zvyšovať riziko infekcií. Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali u pacientov používajúcich SEK závažné infekcie. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia SEK u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze [14].

Preukázané prínosy sú limitované inklúznymi a exklúznymi kritériami klinických štúdií SUNSHINE a SUNRISE. Dôkaz o klinickom prínose nebol preukázaný u pacientov s počtom kožných tunelov 20 a viac, u pacientov s iným kožným

ochorením, s lymfoproliferatívnym ochorením a malignitami orgánového systému. Rovnako neboli do štúdie zaradené tehotné a dojčiace ženy.

Prínosy boli tiež preukázané iba voči PLA a nie voči SoC a ADA. Rovnako nebol preukázaný vyšší prínos pre vyššie dávkovanie SEKQ2W oproti SEKQ4W.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie SEK, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie lekárov a pod.

Klinický odborník neidentifikoval žiadne problémy, ktoré by implementácia SEK mohla spôsobiť voči profesionálnym hodnotám.

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)

Odhadujeme, že SEK je vo veľkej miere hrazený pacientom na výnimky. Nové podmienky úhrady môžu lepšie prerozdeliť finančné zdroje VZP, ktoré môžu byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2 Organizačné aspekty

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

Cosentyx sa má podávať subkutánnou injekciou. Ak je to možné, je potrebné vyhýbať sa podaniu injekcií do oblastí kože s prejavmi psoriázy. Injekčná striekačka sa nesmie pretrepávať.

Po primeranom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si sám pacient (alebo prostredníctvom opatrovateľa) môže podávať Cosentyx, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Lekár však má zabezpečiť dostatočné sledovanie pacientov. Pacientov a opatrovateľov je potrebné poučiť, aby podávali celé množstvo Cosentyxu podľa pokynov uvedených v písomnej informácii pre používateľa.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má vykonať posúdenie vhodnosti liečby dermatológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník sa vyjadril, že by nové liečivo mal predpisovať dermatovenerológ.

7.3 Sociálno-pacientske aspekty

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

OZ Bodkáčik uvádza, že opýtaní pacienti so SEK nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Ak by došlo k tomu, že musia podstúpiť túto liečbu, ich očakávania by boli veľké, hlavne v zlepšení kvality života a umožnení žiť plnohodnotný život. Pacienti očakávajú úľavu od príznakov, pozitívny vplyv na svoje postoje a vzťahy k okoliu, na partnerský život a na možnosti realizovať sa.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Klinický odborník uvádza, že existujú pacienti, ktorí v hodnotenej indikácii nemajú prístup k dostupným terapiám, neuviedol však o ktorú konkrétnu skupinu ide.

OZ Bodkáčik uvádza, že je potrebná väčšia dostupnosť terapie alebo kontrol aj v lokalitách bez špecialistov a špecializovaných centier. Ďalej uvádza, že postihnutý niekedy musí cestovať za liečbou veľa kilometrov. OZ tiež uvádza, že kúpeľné zariadenia sú neznalé problematiky a nevedia nastaviť správnu kúpeľnú liečbu alebo majú obavy z liečenia pacientov s HS.

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

OZ Bodkáčik uvádza, že opýtaní pacienti so SEK nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Na základe účinku SEK OZ Bodkáčik očakáva výborný vplyv na prácu a každodenný život aj zlepšenie vzťahov s okolím.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

OZ Bodkáčik uvádza, že špecialisti sú zahltení papierovaním a množstvom pacientov a nemajú priestor na kvalitnú komunikáciu s pacientom. Ďalej OZ uvádza potrebu edukácie všeobecných lekárov o liečbe HS, nakoľko liečebné postupy pre HS nie sú všeobecne známe. OZ tiež uvádza, že nie každý všeobecný lekár informuje svojich pacientov o možnostiach liečby alebo prepošle pacienta do špecializovaných centier.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní SEK u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na reprodukčnú toxicitu. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu SEK počas gravidity.

Nie je známe, či sa SEK vylučuje do ľudského mlieka. Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka a nie je známe, či sa SEK systémovo absorbuje po požití. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na SEK u dojčených detí sa rozhodnutie, či ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby, alebo ukončiť liečbu SEK, má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

V klinických skúšaniach nebola hlásená zvýšená náchylnosť na tuberkulózu. SEK sa však nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby SEK zvážiť antituberkulóznou liečba.

7.4 Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Mgr. Katarína Colotková
Mgr. Nina Královič, PhD.
Ing. Kristína Královičová

Rola autorov: IP je prvým autorom hodnotenia; KC je druhou autorkou hodnotenia; NK viedla medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); KK viedla ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Pacientske organizácie: OZ Bodkáčik: Mária Cetkovská

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

Piovarci I., Colotkova K., Kralovic N., Kralovicova K.: Liečivo sekukinumab (Cosentyx) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 65; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

8. Zdroje

- [1] UpToDate; Ingram J R.: Hidradenitis suppurativa: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate 2023; dostupné online 02/2024 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>
- [2] Pěčová, K; Algoritmus léčby hidradenitis suppurativa podľa európskych odporúčaní S1; Dermatológia pre prax; 2019;13(3); dostupné online 02/2024 z: https://www.solen.sk/storage/file/article/DERMA_3_2019_final%20-%20Pecova.pdf
- [3] Yadav, S. et al. "Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota." *Clin Gastroenterol Hepatol* 14(1): 65-70.
- [4] Kridin, K., Shani, M., Schonmann, Y., Fisher, S., Shalom, G., Comaneshter, D., Batat, E. and Cohen, A. D. (2018). "Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study." *J Am Acad Dermatol*.
- [5] Guet-Revillet, H. et al. (2014). "Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France." *Emerg Infect Dis* 20(12): 1990-1998.
- [6] Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1):52-57. doi:10.1016/j.jid.2017.09.008
- [7] Ivanková, B, et. al., K; Medziodborová spolupráca v manažmente pacienta s hidradenitis suppurativa; Dermatológia pre prax; 2023;17(4); dostupné online 02/2024 z: www.solen.sk/storage/file/article/DERMA_4_2023_final%20-%20Ivankova.pdf
- [8] Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
- [9] DR (Novartis). Farmako-ekonomický rozbor lieku Cosentyx a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 31565– typ ZM – Cosentyx (secukinumab). Dostupné online 02/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31565> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [10] UpToDate; Ingram J R.: Hidradenitis suppurativa: Management. UpToDate 2023; dostupné online 02/2024 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-management>
- [11] Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
- [12] Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343-351. doi:10.1007/s11154-016-9328-5
- [13] Slonková, V; Možnosti léčby hidradenitis suppurativa; Dermatol. praxi 2017; 11(4): 170–172; dostupné online z: <https://www.dermatologiepraxi.cz/pdfs/der/2017/04/02.pdf>
- [14] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx. Dostupné online 02/2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_sk.pdf
- [15] EMA, Cosentyx; dostupné online 02/2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
- [16] NICE; Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [TA935];Guidance 12/2023; dostupné online 02/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta935>
- [17] SMC; secukinumab (Cosentyx) [SMC2592]; 01/2024; dostupné online 02/2024 z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8106/secukinumab-cosentyx-final-jan-2024-for-website.pdf>
- [18] CADTH; secukinumab (Cosentyx) [SR0781-000]; 2023; dostupné online z: <https://www.cadth.ca/secukinumab-2>
- [19] IQWiG; Secukinumab (hidradenitis suppurativa) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [A23-51]; 09/2023; dostupné online 02/2024 z: https://www.iqwig.de/download/a23-51_secukinumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [20] HAS; OPINIONS ON DRUGS: COSENTYX 150 mg and 300 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen. Indication extension; COSENTYX (secukinumab) - Hidradenitis suppurativa - (HS, Verneuil disease); 11/2023; dostupné online 03/2024 z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470819/en/cosentyx-secukinumab-hidradenitis-suppurativa-hs-verneuil-disease#asmr

- [21] SÚKL. SUKLS67763/2024 COSENTYX, INJ SOL PEP - Žádost o stanovení maximální ceny výrobce a výše a podmínek úhrady LP. Dostupné online 04/2024 z: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=790560020
- [22] EMA. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Humira. Dostupné online 03/2024 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/humira-epar-product-information_sk.pdf
- [23] van der Zee HH, Laman JD, de Ruiter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(2):298-305. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x
- [24] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Dalacín. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00803140.pdf>
- [25] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Doxyhexal. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00710591.pdf>
- [26] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Benemicín. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00710591.pdf>
- [27] Molinelli E, De Simoni E, Candelora M, et al. Systemic Antibiotic Therapy in Hidradenitis Suppurativa: A Review on Treatment Landscape and Current Issues. *Antibiotics*. 2023;12(6):978. doi:10.3390/antibiotics12060978
- [28] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Triamcinolon. Dostupné online 03/2024 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=02829
- [29] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Alpicort. Dostupné online 03/2024 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=92411
- [30] Erlendsson AM, Lönn Dahl L, Killasli H. Intermittent low-dose corticosteroid therapy for hidradenitis suppurativa: A case series. *JAAD Case Reports*. 2021;13:105-108. doi:10.1016/j.jidcr.2021.05.023
- [31] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Neotigason. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00816460.pdf>
- [32] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Isotretinoin Actavis. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00751649.pdf>
- [33] Boer J. Oral Retinoids for Hidradenitis Suppurativa. *Hidradenitis Suppurativa*.:128-135. doi:10.1007/978-3-540-33101-8_17
- [34] Abu Rached N, Gambichler T, Dietrich JW, et al. The Role of Hormones in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *IJMS*. 2022;23(23):15250. doi:10.3390/ijms232315250
- [35] ŠÚKL. Sůhrn charakteristických vlastností lieku Disulone. Dostupné online 03/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00788447.pdf>
- [36] Rosales Santillan M, Morss PC, Porter ML, Kimball AB. Biologic therapies for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020;20(6):621-633. doi:10.1080/14712598.2020.1732918
- [37] Moreno S., Walsh S.: Indirect treatment comparison in Hidradenitis Suppurativa. Technical report. 05/2023. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [38] ClinicalTrials.gov. This is a Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS). (SUNSHINE). Dostupné 03/2024 z: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619>
- [39] ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) (SUNRISE). Dostupné 03/2024 z: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03713632>
- [40] NICE; Single Technology Appraisal Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [ID4039] Committee Papers; 12/2023; dostupné online 04/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta935/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13248912061>

- [41] Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*. 2023;401(10378):747-761. doi:10.1016/s0140-6736(23)00022-3
- [42] Štúdia PROVEN: Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.
- [43] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. 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 in Health*. 2014;17(2):157-173. doi:10.1016/j.jval.2014.01.004
- [44] ClinicalTrials.gov. Extension Study to Assess Effects of Non-interrupted Versus Interrupted and Long Term Treatment of Two Dose Regimes of Secukinumab in Subjects With Hidradenitis Suppurativa. Dostupné 03/2024 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179175>
- [45] Juracka M., Piovarci I., Szivakova D., Palencar M., Seliga L., Kozak D.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou Bbunkových prekurzorov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [46] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [47] SÚKL. SUKLS67763/2024 Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravu COSENTYX. Dostupné online 08/2024 z: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&idspis=790560020
- [48] NICE; Single Technology Appraisal Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [TA392] Guidance; 06/2016; dostupné online 08/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta392>
- [49] Sullivan, P.W., et al., Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*, 2011. 31(6): p. 800-4.
- [50] NICE; Single Technology Appraisal Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [ID4039] Guidance; 12/2023; dostupné online 05/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta935/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-pdf-82615609749445>
- [51] 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.
- [52] Bónová, M., Ondrušová, M., Suchanský, M., Kyselíková, A.: Analýza vybraných epidemiologických indikátorov, manažment liečby a nákladovost vybranej zdravotnej starostlivosti o pacientov s hidradenitis suppurativa na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [53] NICE; Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [TA935]; Resource impact statement 12/2023; dostupné online 02/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta935/resources/resource-impact-statement-13252368493>

9. Apendix

9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo sekukinumab (Cosentyx) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhľadanie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	Slavomír URBANČEK
Názov organizácie	FNSP F.D. Roosevelta Banská Bystrica
Pracovná pozícia	Prednosta dermatovenerologickej kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Pokles aktivity ochorenia hodnotené skórovacími systémami PGA, alebo Hurley, alebo HiSCR 2. Zlepšenie o 50% v priebehu 16 týždňov 3. áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	1. 40

<p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>2. V prípade prvolíniovej biol. liečby je vhodný pre naivných pacientov, u ktorých je lepšia odpoveď ako u nenaivných. V prípade druholíniovej biol. liečby je vhodný pre pacientov u ktorých adalimumab zlyhá, alebo nemôže byť z nejakého dôvodu podaný.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Sjogrenov sy</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Podľa akých kritérií sa v praxi určuje stredne závažné až závažné ochorenie? Podľa škály Hurley, HS-PGA, alebo iné? 3. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 6. Je bežné v praxi používať naďalej liečbu antibiotikami po jej zlyhaní popri, alebo po biologickej liečbe? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. klinicky 2. Hurley, HS-PGA 3. Atb: doxy, klinda- 4. Európske 5. Iné inhibítory IL-17 (ixekizumab, brodalumab) ako off-label 6. Atb sú štandardnou prvolíniovou liečbou
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>áno</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>nie</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>dermatovenerológ</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • 0 •

Hlavná správa

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:

- Aktuálne je kategorizovaný na liečbu HS iba jediné biologikum – adalimumab. Rozšírenie portfólia o biologikum z inej skupiny je preto žiaduce.
-
-
-
-

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2 Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov

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

9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo secukinumab (Cosentyx) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu.

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás

Vaše meno	Mária Cetkovská
Názov organizácie	Bodkáčik – združenie pre rodiny, deti a mládež s kožným ochorením SR
Pracovná pozícia	Štatutár
Krátky opis organizácie	Bodkáčik vznikol ako samostatný právny subjekt v júni roku 2009, s pôsobnosťou na území SR, so sídlom v Martine . Jeho činnosť je zameraná hlavne na aktivity pre deti , mládež a ich rodičov ale zastrešuje aj ostatné vekové kategórie. Podnetom vzniku boli zistené fakty, že v rámci liečby a kvality života pre ľudí s chronickým kožným ochorením, sme zaznamenali obrovské rezervy práve v tejto vekovej kategórii. Taktiež vyžaduje špecifickejšie činnosti a má rozsiahli záber postihov / akné , seborea , ekzematici ,hydradenitída a iné/ V roku 2010 sa OZ zameralo na vytvorenie Denného poradenského centra, a poradenskej telef. Linky ,kde by sa mohli zapájať do samotnej činnosti a chodu centra v rámci telefonickkej a internetovej poradne realizovať edukačné aktivity .Telefónna a internetová poradenská linka spĺňa účel informovanosti nielen verejnosti, ale aj samotných postihnutých /eliminuje negatívne dopady z postihnutia ako u samotných jedincov, ale aj ich okolia a rodín / . OZ Bodkáčik rozvíja spoluprácu s odborníkmi v danej oblasti- ale aj v inej sfére / štátna sféra ,všeobecný lekári, zdravotný personál-rehabilitační pracovníci , ktorí budú kvalifikovanejšie pristupovať a informovať. Vytvára edukačné aktivity pre samotných postihnutých zamerané na zlepšenie informovanosti o dostupnosti liečby. Mediálne aktivity a pravidelne workshopy , webináre, nahrávka edukačných videí ,informovanosť cez sociálne siete , vytváranie edukačno-rekondičných aktivít a psychologické a sociálne poradenstvo
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Informácie a skúsenosti sme získali dlhodobou aktivitou Pacientskeho poradenského centra , kde sa dozvedáme potreby, problémy od samotných handicapovaných a pomáhame im ich riešiť , Prostredníctvom edukačných stretnutí pre verejnosť , edukačno -informačných stánkov, kde ľudia prichádzajú pre informácie.

Život s ochorením	
<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Pacient bez ochorenia nemá problém začleniť sa do bežných aktivít života či pracovného či spoločenského .S ochorením je značne izolovaný, psychicky traumatizovaný a obmedzuje ho na začlenení sa do bežného života či spoločenského alebo aj rodinného . Zlý zdravotný prejav je dôsledkom psychických a partnerských problémov .Pokiaľ je zdravotný stav stabilizovaný ,tak sa značne zlepšuje aj myslenie postihnutých a kladne a s pozitívnym postojom prístupujú k životným výzvam.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Starostlivosť zväčša supľujú rodinní príslušníci so značnými problémami s ktorými musia zápasit /napr. apatia postihnutého, nepochopenie v niektorých zariadeniach a iné/.</p>
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Cesta k stanoveniu diagnózy je často zdĺhavá. Pacient prejde najprv základnou diagnostikou , potom odbornými vyšetreniami na vylúčenie ,alebo potvrdenie diagnózy – napr. Gastro , kardio, interné, alergoóg,dermatológ, pľúcne , hematológia , diabetoóg..... Obery krvi, moču, stery,biopsiu.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prevažne interné-komplexné 2. Časté ťažké lieky , ovplyvňujúce zažívanie , mastenie, chirurgické riešenie-obmedzujúce 3. Výborný – dobrý efekt , eliminovanie ťažkostí- až neobjavov,úľava

<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Potrebné viac dostupnosti terapie, nie len v špecializovaných centrách , ale aj v lokalitách kde nie sú špecialisti –aspoň dostupnosť kontrol , Lepšia informovanosť iných lekárov ,aby mohli liečbu doporučiť, konzultovať liečbu a nasadiť .</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakávania má veľké , očakáva že mu zlepši kvalitu života, umožní mu žiť plnohodnotný život . Zmenilo kladne – samotný pocit a úľavu postihnutého, pozitívne jeho postoje a vzťahy k okoliu, partnerský život, možnosť realizácie sa. Ohľadne dostupnosti liečiva na Slovensku výhody sú nadmieru jednoznačné a nevýhody skôr v tom , že je potrebné sústavne podávanie žiadostí – opakované schvaľovanie -v legislatíve.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie je nám momentálne známe</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Pacient nevníma riziko, ale možnosť zlepšenia stavu. Dôležitú úlohu tu zohráva dostatočná hodnotná informovanosť - nazývame to skúr obavu z neznámeho, ale po konzultáciach a viditeľne zlepšení stavu u iných pacientov, stráca obavu ...</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Komunikácia s odborníkom, komunikácia v skupine rovnako postihnutých –už liečených adeptov. Edukovať postihnutého priebežne aj počas liečby – konzultácie o stave, pravidelné kontroly. V prípade skomplikovania liečby , alebo pomalého odznievania prejavov –ťažkostí s postihnutým intenzívnejšie pracovať /skupinky /.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Áno – legislatívne obštrukcie, alebo aj občas neadekvátny prístup lekárov, ktorý odmietajú a negujú nové spôsoby liečby ,ktoré by postihnutému mohli značne zlepšiť kvalitu zdravotného stavu a života/neodošli ho do špecializovaného centra liečby , respektíve neinformujú o možnostiach .</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Výborný</p>

D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Výborne áno zmena k pozitívnemu
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	veľký prínos – kladne
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	nie
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrebne umožniť postihnutým plnohodnotnú liečbu – nové možnosti liečby vo väčšom rozsahu –pre viac ľudí • Inicovať lekárov z radov všeobecný lekár, iný – aby boli znalý problematiky – tu sú značné rezervy .Stretávame sa s tým, že nie všetci sa v problematike liečby sa vedia aspoň v základoch orientovať. Taktiež napríklad kúpeľné zariadenia sú neznalé problematiky a nevedia nastaviť kúpeľnú liečbu /majú obavy/ • Špecialisti sú zahľtená papierovaním a množstvom pacientov, nie je priestor pre kvalitný čas komunikácie – odbremeniť špecialistov, lebo pacientov pribúda a je to neúnosné – rozšíriť pôsobnosť. • Postihnutý musia dakedy cestovať veľa kilometrov. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva sekukinumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 26.03.2024	Dátum odpovede: 24.04.2024	
Doplniť v dostatočnej metodologickej kvalite adjustované nepriame porovnanie SEK voči ADA a zapracovať jeho výsledky do farmako-ekonomického modelu (FEM).	DR dodal podrobnejší popis výpočtu dát pre naivné porovnanie s ADA. DR tiež dodal NMA, ktorej súčasťou bolo aj STC. Ohľadom dodanej NMA uvádza DR nasledovné: <ol style="list-style-type: none"> 1. Neboli dostupné štúdie obsahujúce spoločné ukazovatele, ktoré by umožnili nepriame porovnanie lieku Cosentyx a liečiva adalimumab v dlhodobom časovom horizonte relevantnom pre toto porovnanie. 2. Záver týchto nepriamych porovnaní je [redacted] lieku Cosentyx v porovnaní s liečivom adalimumab. 3. Keďže v tejto NMA boli hodnotené iné primárne ukazovatele (HiSCR50, Skin Pain/NRS30, Flares, AN, DLQI, CRP) ako ukazovatele použité v modeli (HiSCR25 a pod.), nebolo možné výsledky tejto analýzy zapracovať do modelu. 4. Dáta účinnosti použité v modeli sú konzistentné so závermi NMA pre obdobie, ktorým bola NMA limitovaná. 5. Prínos lieku Cosentyx oproti adalimumabu sa predpokladá v dlhodobom časovom horizonte a preto by výsledky uvedenej NMA nemali vplyv na výsledky analýzy. 6. Naivné porovnanie bolo akceptované NIHO napr. v konaní lieku Tecartus ID28054, v ktorom nebolo možné vykonať NMA z dôvodu nízkeho počtu pacientov. V prípade lieku Cosentyx je problémom primárne nedostupnosť relevantných dát pre 	Odpoveď neakceptujeme . Pre každý bod DR sa vyjadrujeme nižšie. <ol style="list-style-type: none"> 1. Štúdie obsahujúce spoločné ukazovatele boli dostupné v krátkodobom časovom horizonte. Ani pri naivnom porovnaní neboli použité dáta z dlhodobého časového horizontu. 2. Dodaná NMA [redacted] SEK. Zatiaľ čo vo výsledkoch účinnosti [redacted] nie je vhodné tvrdiť, že NMA preukazuje podobnosť SEK a ADA. 3. Aj pri naivnom porovnaní sa vychádza zo štúdií používajúcich HiSCR50 ako ukazovateľ. HiSCR50 považujeme za dostatočný ukazovateľ pre vykonanie nepriameho porovnania. 4. Nesúhlasíme, že by dáta boli konzistentné medzi modelom a výsledkami NMA, [redacted], zatiaľ čo podľa NMA [redacted]. 5. Nakoľko dlhodobý prínos v modeli je extrapolovaný z krátkodobých dát, správne zapracovanie výsledkov NMA by malo vplyv aj na dlhodobé predpoklady prínosu. Rovnako pri naivnom porovnaní sú tiež použité dáta do 12. týždňa, ktoré je potrebné extrapolovať na dlhšie obdobie.

	<p>vykonanie upraveného nepriameho porovnania. DR zastáva názor, že oba problémy (nízky počet pacientov a nedostupnosť relevantných dát) sú dôvodom špecifického zreteľa pre akceptovanie naivného porovnania.</p>	<p>6. V prípade lieku Tecartus bolo naivné porovnanie akceptované z rôznych dôvodov, ktoré nie sú aplikovateľné v tomto prípade. V prípade hodnotenia 40A boli dostupné dôkazy aj voči iným komparátorom a z dôvodu veľmi nízkeho počtu pacientov ([REDACTED]) nebolo iné porovnanie voči jednému komparátoru dostupné. Rozhodnutie prijať naivné porovnanie v tomto prípade vykonal aj NICE. Pri hodnotení 40B bolo dostupné nepriame porovnanie, ktoré preukazovalo lepší účinok intervencie voči komparátoru ako použité výsledky z naivného porovnania v základnom scenári. NIHO v tomto prípade akceptoval naivné porovnanie ako konzervatívnu alternatívu k preferovanému upravenému porovnaniu.</p>
<p>Doplniť najnovšie dostupné dáta z klinickej štúdie NCT04179175 a zapracovať ich do FEM.</p>	<p>DR uviedol, že nedisponuje záverečnou správou ani inými štatistickými výstupmi vhodnými na predloženie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Doplniť podskupinovú analýzu účinnosti SEK u pacientov predliečených a nepredliečených biologickou liečbou a zapracovať dáta do FEM pre indikáciu B a indikáciu A.</p>	<p>DR poskytol aktualizované FEM pre podskupiny predliečených a nepredliečených pacientov biologickou liečbou. DR dodal tabuľku s aktualizovanou účinnosťou SEKQ2W a SEKQ4W v priebehu 52.týždňov.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme. DR nevykonal podskupinovú analýzu aj pre rameno PLA a nie je teda možné z predložených údajov zistiť pomernú účinnosť SEK voči PLA v danej podskupine.</p>

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Dátum zverejnenia výzvy: 01.07.2024</p>	<p>Dátum odpovede: 01.08.2024</p>	
<p>Doplniť v dostatočnej metodologickej kvalite dôkazy o účinnosti uptitrácie sekukinumabu (SEK, zvýšenie dávkovania z podania raz za 4 týždne na raz za 2 týždne pre pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu).</p>	<p>DR uviedol nasledovné argumenty:</p> <ol style="list-style-type: none"> Možnosť zvýšenia titrácie je súčasťou registračného schválenia lieku Cosentyx v liečbe HS, a preto je odôvodnené jeho zachovanie v manažmente ochorenia v klinickej praxi. Aj keď boli výsledky účinnosti sekukinumabu hlásené pre dávkovacie režimy každé 4 týždne (Q4W) a každé 2 týždne (Q2W) samostatne v štúdiách 	<p>Odpoveď neakceptujeme. Prínos uptitrácie nepovažujeme za preukázaný. Bližšie argumenty uvádzame nižšie:</p> <ol style="list-style-type: none"> EMA pri príprave SPC posudzuje rozličnú problematiku ako hodnotenie nákladovej efektívnosti, ktorú vykonáva NIHO. Veľkosť efektu uptitrácie oproti štandardnej dávke SEK zohráva dôležitú úlohu pri

	<p>SUNNY podobné, u niektorých pacientov môže byť intenzifikácia režimu prínosná. DR uviedol výsledky post-hoc analýzy pre pacientov s ťažším ochorením a najdlhším časom od nástupu symptómov HS.</p> <p>3. Možnosť zvýšenia dávky je klinicky dôležitá pre pacientov a lekárov vzhľadom na absenciu alternatívnych možností liečby. DR uviedol stanovisko odborníčky MUDr. Barbary Ivankovej, MBA., ktoré uvádza, že v klinickej praxi sa zdá byť uptitrácia užitočná.</p> <p>4. DR uvádza, že v hodnotení NICE boli vznesené rovnaké otázky. Komisia dospela k názoru, že nebolo možné spoľahlivo modelovať zahrnutie intenzifikácie podávania SEK a uprednostňovali nezahrnutie tohto scenára. Napriek tomu však výbor vzal na vedomie pripomienky klinických odborníkov, že môžu existovať pacienti, ktorí by mohli mať prospech z užívania sekukinumabu v intenzifikovanom režime a tiež že táto možnosť je uvedená v SPC lieku Cosentyx. Výbor teda usúdil, že existuje neistota týkajúca sa intenzifikovaného režimu podávania lieku Cosentyx v indikácii HS.</p>	<p>určení nákladovej efektívnosti SEK.</p> <p>2. Post-hoc analýzy môžu indikovať lepší účinok SEKQ2W, avšak interná validita post-hoc analýz je znížená kvôli štatistickej chybe I. a II. typu. Rovnako táto analýza stále nepredkladá dôkazy o vyššej účinnosti uptitrovanej dávky v porovnaní so štandardnou dávkou.</p> <p>3. Súhlasíme, že možnosť uptitrácie pacientov zvyšuje flexibilitu lekárov v podávaní SEK. Rovnako nevyklúčujeme, že v klinickej praxi sa javí uptitrácia ako užitočná. Tieto tvrdenia však nie sú dostačujúce ako dôkaz účinku uptitrácie, ani neposkytujú údaje pre určenie veľkosti tohto účinku.</p> <p>4. V rámci hodnotenia NICE považujeme za dôležité uviesť, že SEK bol pre Anglicko poskytnutý cez špeciálnu úhradovú schému, pri ktorej dávkovanie SEKQ2W nevytvára navyše náklady pre systém. V hodnotení NIHO uvádzame aj alternatívnu nákladovo-efektívnu úhradu z modelovania SEKQ4W rovnako ako ho hodnotil NICE. Na použitie tejto úhrady je však potrebné upraviť IO tak, aby nevznikali pre zdravotný systém náklady navyše za podávanie SEKQ2W.</p>
<p>Zpracovať do modelu možnosť modelovania pomocou extrapolovaných prechodových pravdepodobností z a do každého zdravotného stavu pre všetky ramená SEK a SoC. Zároveň požadujeme dostatočne popísať a vysvetliť, aká metodika bola zvolená na zapracovanie zmien, ako aj dostatočne popísať a v modeli označiť zmeny samotné.</p>	<p>DR poskytol upravený model so zapracovanými prechodovými pravdepodobnosťami.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Poskytnutý model považujeme za základný scenár DR.</p>
<p>Zpracovať do modelu možnosť výberu alternatívnych pravidiel pre ukončenie liečby SEK. Zároveň požadujeme dostatočne popísať a vysvetliť, aká metodika bola zvolená na zapracovanie tejto zmeny, ako aj dostatočne popísať a v modeli označiť zmeny samotné.</p>	<p>DR pozmenil pravidlá ukončenia liečby na požadované podľa NIHO.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Poskytnutý model považujeme za základný scenár DR.</p>

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 11.03.2024	Dátum odpovede: 18.03.2024	
Predložiť vedecký článok v ktorom boli publikované výsledky klinických štúdií SUNRISE a SUNSHINE.	DR dodal požadovaný článok, ako aj doplňujúce informácie (supplementary material).	Odpoveď akceptujeme .
Uviesť podiel pacientov v každom ramene zo štúdií SUNRISE a SUNSHINE, ktorí dostali prídavnú liečbu antibiotikami a uviesť o ktoré antibiotiká ide a v akých podieloch.	DR dodal požadované informácie.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 14.05.2024	Dátum odpovede: 22.05.2024	
Vysvetliť rozdiel medzi priemernými nákladmi na manažment zdravotnej starostlivosti uvedenými v publikácii od spoločnosti Pharm-In (Analýza vybraných epidemiologických indikátorov, manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa na Slovensku) a hodnotami použitými vo FEM a vysvetliť význam hodnoty proporcie uvedenej v tejto publikácii.	DR vysvetlil, že hodnota použitej proporcie je podiel pacientov využívajúcich zdravotnú starostlivosť. Zároveň uviedol, že nepoužitie tejto proporcie je chyba a dodal aktualizované hodnoty spotreby zdrojov zdravotnej starostlivosti.	Odpoveď akceptujeme . Nové hodnoty spotreby zdravotnej starostlivosti považujeme za základný scenár DR.
Dodať pôvodný zdroj k nákladom hospitalizácií a výkonov z publikácie od spoločnosti Pharm-In – zdroj v publikácii č. 36 (Národné centrum zdravotníckych informácií. Ad-hoc žiadosť o poskytnutie informácií (NCZI-00679-2023).)	DR dodal pôvodné zdrojové údaje vo forme tabuliek.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť ako boli využité výsledky z vyššie uvedenej publikácie Pharm-In pre odhadnutie počtu pacientov vhodných pre SEK v BIA.	DR prepojal použité hodnoty v modeli s odvodením od spoločnosti Pharm-In. DR odhaduje PBVL zo smernice lineárnej regresie a hodnoty PSVL z hodnoty lineárnej regresie pre rok 2024.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť či v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu SEK v BIA sú započítaní aj pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu, alebo ide len o pacientov vhodných na liečbu v budúcnosti.	DR vysvetlil, že započítava aj pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu, aj v budúcnosti vhodných na liečbu. Presný výpočet uviedol v odpovedi vyššie.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť akú DR odhaduje penetráciu na trh pre pacientov vhodných na liečbu v budúcnosti, a ak s nimi v BIA DR počíta, aj pre pacientov vhodných na liečbu v súčasnosti.	DR uviedol, že odhaduje ■■■ – ■■■ % penetráciu pre PBVL a cieľovú ■■■ % penetráciu pre PSVL. DR neuvádza konkrétne zdroje pre tieto hodnoty.	Odpoveď neakceptujeme . Odhady sú vykonané pre indikáciu A a indikáciu B dokopy. Rovnako tieto odhady DR nepodložil žiadnymi inými dátami. Preferujeme modelovanie vyššej penetrácie pre indikáciu B.
Dodať zdroj dát pre počet 104 pacientov liečených SEK vo výnimkovom režime v roku 2024.	DR uviedol, že pacienti do 05/2023 boli liečení na ministerskú výnimku. DR odhadoval na konci roka 2023 ■■■ liečených pacientov	Odpoveď neakceptujeme . Predpokladáme, že ak ■■■ pacientom bola vybavená ministerská výnimka, počet pacientov liečených v režime

	<p>na základe schválení výdaja balení lékární/distribútorovi so zníženou UZP. DR zároveň uviedol, že aktualizuje svoj odhad na ■■■ pacientov liečených vo výnimkovom režime.</p>	<p>výnimiek za rok 2024 môže byť výrazne vyšší. V nastavení NIHO však používame maximálny počet pacientov na výnimke z PSVL upravený o penetráciu 95 % a to ■■■ pacientov.</p>
--	--	--

9.6 Validita nepriamych porovnaní

Tabuľka 32: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu DR NMA

Study reference	DR NMA
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes ¹⁸
Is the context (settings and circumstances) applicable?	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
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes
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?	Yes
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
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?	Yes ¹⁹
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	No
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes ²⁰
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	No ²¹
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	No

¹⁸ Safety

¹⁹ Using STC

²⁰ In STC

²¹ [REDACTED]

Tabulka 33: Dotazník ISPOR posuzující validitu DR STC

Study reference	DR STC
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes ²²
Is the context (settings and circumstances) applicable?	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
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes
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?	Yes
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
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?	Yes
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	not applicable
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	not applicable
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	No ²³
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?	not applicable
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	not applicable
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	No ²⁴
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	No

²² Only HiSCR50 analyzed

²³ STC adjusts for covariates and decreases bias by heterogeneity

²⁴ [REDACTED]