Protokol hodnotenia č. 65/2024

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

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 31565; ATC skupina: L04AC10; ŠÚKL kód: 2817B, 7609B).

Zadávateľ: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 16.06.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Nina Královič, MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Mgr. Ivan Piovarči, PhD.; Mgr. Katarína Colotková

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo sekukinumab (Cosentyx) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.02.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.02.2024), t.j. termín 16.06.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Cosentyx aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Cosentyx je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Cosentyx zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 16.06.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31565
Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Cosentyx. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrujúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Hidradenitis suppurativa (HS), nazývaná tiež acne inversa alebo Verneuilova choroba, je imunologicky sprostredkované chronické a opakujúce sa 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. Presný dôvod vzniku HS nie je známy. V súčasnosti sa predpokladá, že HS je zapríčinené upchaním vlasového folikulu, jeho následným prasknutím a s ním súvisiacou imunitnou odpoveďou.

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. Genetické faktory sa významne podieľajú na vzniku HS. Odhaduje sa, že až 40 % pacientov s HS má tiež postihnutého priameho člena rodiny.

Ochorenie HS sa typicky objavuje v postpubertálnom období. Odhaduje sa, že HS postihuje približne 1 – 4 % populácie. Klinické prejavy sú rôzne, od recidivujúcich zapálených uzlov a vredov po hnisavé kožné tunely a tvorbu typických povrazcovitých jaziev. Ochorenie je často opakujúce sa alebo pretrvávajúce a práve opakované/pretrvávajúce zápalové uzly a vredy vedú k formácii kožných tunelov a zjazvení. Pacienti môžu pociťovať výraznú bolesť, svrbenie a teplo v mieste postihnutia. Rovnako, praskajúce vredy môžu viesť k zvýšenému zápachu a k hnisaniu miesta postihnutia. To prispieva k hlbokému psychosociálnemu vplyvu choroby na mnohých pacientov. Pacienti majú zvýšené riziko samovraždy.

Držiteľ registrácie požiadal 31.01.2024 o úhradu lieku Cosentyx (liečivo sekukinumab) pre balenia 2x1 ml/150 mg a 6(3x2)x1 ml/150 mg (injekčný roztok v naplnenom pere, podkožné použitie) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou HS s ďalšími podmienkami, viď Tabuľka 1. EMA[1] odporučila použitie lieku Cosentyx v predmetnej indikácii v 04/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

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

[1] EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. **P**opulation)	**Diagnóza:** • Hidradenitis suppurativa • MKCH–10[2]: L73.2 **Populácia podľa EMA:** • Dospelí pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa) s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS. **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Dospelí pacienti s aktívnou stredne závažnou až závažnou Hidradenitis suppurativa (acne inversa), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú systémovú terapiu HS. **Ďalej ako indikácia A.** • 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.** • 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). MeSH[3]: Hidradenitis Suppurativa
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	**Sekukinumab (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. MeSH: secukinumab
Komparátor (z angl. **C**ontrol)	**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). **Komparátory v indikácii B:** **Štandardná liečba (z angl. Standard of Care; SoC)** • **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 imunomdulačnými účinkami. Antibiotiká sa môžu pri HS

[2] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

	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 neutrofily, 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 odporúčaniach 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. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov stredne závažnej až závažnej HS na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: Adalimumab, Anti-Bacterial Agents, Anti-Inflammatory Agents, Androgen Antagonists, Anti-Infective Agents
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	
Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. overall survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **HiSCR** (z angl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) – podiel pacientov dosahujúcich aspoň 50 % zníženie abscesov a zapálených uzlov • **Zníženie počtu lézií** • **Zníženie tvorby lézií** **Kvalita života** • **HRQoL** (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D[4] a dotazníky špecifické pre ochorenie • **DLQI** (z angl. dermatology life quality index) dotazník pre kožné ochorenia Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

[4] 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.

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu[5]

[5] 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.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Upravené klinické postupy podľa európskych S1 odporúčaní vypracované Európskou akadémiou pre dermatológiu a venerológiu (EADV) a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL[6]).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC[7], IQWiG[8], CADTH[9], HAS[10], ZIN[11]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

---

[6] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.
[7] SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.
[8] IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
[9] CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
[10] HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.
[11] ZIN z hol. Zorginstitut Nederland.

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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.