

## Liečivo dimetyl-fumarát (Skilarence) pre dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

#### Zrýchlené hodnotenie lieku

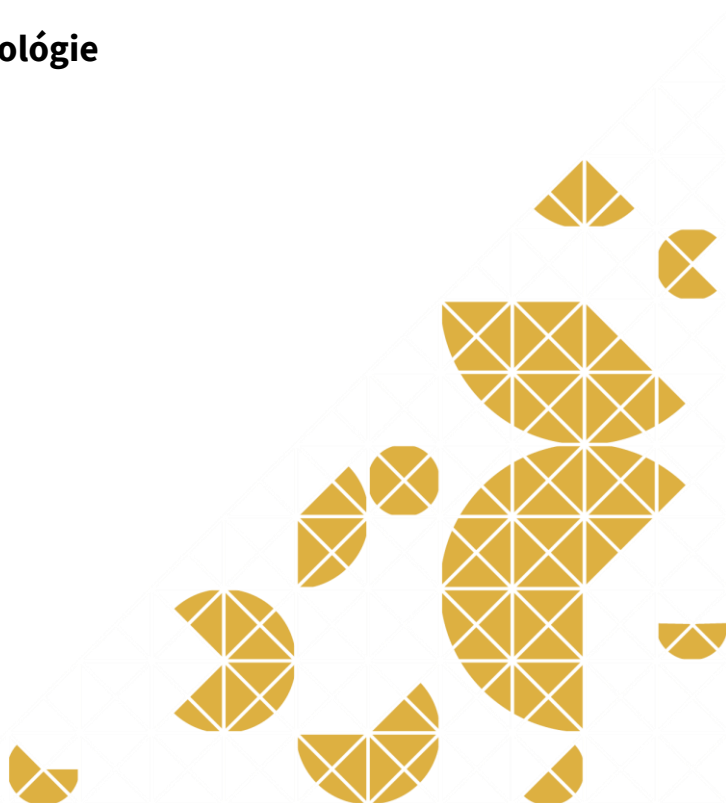
**Číslo žiadosti:**  
28881, 28882

**ATC skupina:**  
L04AX07 (N07XX09)

**ŠÚKL kód:**  
4731C, 4728C

**Publikované dňa:**  
23.09.2024

**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: ZHL85

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritériá .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky .....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	13
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	13
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) [1] .....	13
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) [1] .....	14
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	14
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	14
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	14
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [4] .....	15
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	16
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	17
4.1. Klinické štúdiá a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	17
4.2. Výsledky účinnosti .....	18
4.3. Klinická štúdiá pre ukazovatele bezpečnosti .....	18
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	19
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	20
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	21
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	21
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	23
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	24
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	25
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR .....	25
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	27
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	28
7.1. Etická analýza .....	28
7.2. Organizačné aspekty .....	29
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	29
7.4. Právne aspekty .....	29
8. Zdroje .....	31
9. Apendix .....	32
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	32
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	32

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	17
Tabuľka 3: Výsledky základného scenára predloženého DR pri celoživotnom horizonte .....	23
Tabuľka 4: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	24
Tabuľka 5: Výpočet vhodných pacientov z ramena PBVL pre rok 2025 podľa NIHO .....	25
Tabuľka 6: Výpočet vhodných pacientov z ramena PSVL pre rok 2025 podľa NIHO .....	26
Tabuľka 7: Použitá penetrácia a počet začínajúcich pacientov na liečbe DMF .....	27
Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na kalendárne roky .....	27

## Obrázky

Obrázok 1 Porovnanie účinnosti DMF voči APR podľa NMA od Armstrong et al.....	18
Obrázok 2 Porovnanie bezpečnosti DMF voči PLA zo štúdie BRIDGE .....	19

## Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
APR	apremilast
BIA	model dopadu na rozpočet, z angl. Budget Impact Analysis
BL	biologická liečba
BSC	najlepšia podporná liečba, z angl. Best Supportive Care
CI	interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
DLQI	index dermatologickej kvality života, z angl. Dermatology Life Quality Index
DMF	dimetyl-fumarát
DR	držiteľ registrácie
ERG	skupina na preskúvanie dôkazov, z angl. Evidence Review Group
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
IO	indikačné obmedzenie
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť, z angl. Intention-To-Treat
LAS41008	dimetyl-fumarát
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NMA	sieťová meta-analýza z angl. Network Meta-Analysis
PASI	index závažnosti plôch so psoriázou, z angl. Psoriasis Area Severity Index
PASI 75	zlepšenie indexu PASI o 75 %
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
TEAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment-Emergent Adverse Events
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Skilarence v indikácii liečby stredne závažnej, až závažnej ložiskovej psoriázy **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie. V populácii pacientov vhodných na liečbu stredne závažnej, až závažnej ložiskovej psoriázy je liek Skilarence nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade 47,79 € a 220,85 € za 30 mg a 120 mg balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec 49,1 % / 0 % pre 30 mg / 120 mg balenia navrhovanej DR), ktorá zníži túto neistotu. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu vo výške 47,79 € a 220,85 € eur za 30 mg a 120 mg balenie.

### Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia (IO) podľa návrhu NIHO nižšie (časti pridané NIHO sú podčiarknuté):

- „Skilarence je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú vhodní pre systémovú liečbu, a ktorí spĺňajú jednu z nasledujúcich podmienok:
  - a) u dospelých pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12,
  - b) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti TNF alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu.
  - c) po zlyhaní biologickej liečby.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou dimetyl-fumarát nedostaví liečebný účinok.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

### Odporúčame zvážiť dodatočnú úpravu indikačného obmedzenia:

- Odstránenie bodu c)

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Ložisková psoriáza je chronické autoimunitné ochorenie kože. Prejavuje sa dobre ohraničenými začervenanými ložiskami na koži veľkosti 1 – 10 cm s prekrývajúcimi sa šupinkami. Ložiská sú lokalizované najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluetálnej ryhe a na extenzorovej strane lakťov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože. Ochorenie je v súčasnosti nevyliciteľným, miera jeho závažnosti a postihnutie pacienta kolíše v čase.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **dimetyl-fumarát** - DMF
- Komparátorom je:
  - **apremilast** – APR
  - **najlepšia podporná liečba** – BSC, z angl. Best Supportive Care

### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DMF preukázal prínos v liečbe pacientov so stredne závažnou, alebo závažnou psoriázou voči komparátoru BSC.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie BRIDGE, ktorá porovnávala liečbu intervenciou DMF voči placebo (PLA) u populácie pacientov predliečených aj nepredliečených systémovou liečbou. Preukázaný prínos voči PLA považujeme za dostatočný pre modelovanie prínosu voči BSC s mierou neistoty.  
**DR zároveň preukázal podobnú účinnosť voči komparátoru APR** na základe výsledkov nepriameho porovnania pomocou sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. Network Meta-Analysis) od Armstrong et al.
- **DR nedodal dôkazy o účinku DMF voči PLA, alebo APR na mortalitu.**
- V ramene s DMF v štúdiu BRIDGE dosiahla signifikantne väčšia proporcia pacientov **skóre PASI 75** (zlepšenie o 75 % v porovnaní s východiskovou hodnotou) v porovnaní s PLA (**37,5 % vs. 15,3 %**;  $p < 0,001$ ; 99 % interval spoľahlivosti [CI, z angl. Confidence Interval] 10,7–33,7 %).  
DMF dosiahol v NMA podobné výsledky ako APR (**priemerné poradie liečby 16,4** pre DMF voči **16,5** pre APR). V ukazovateli **PASI 75** DMF dosiahol výsledok **30,9 %** (95 % CI: 21,4 – 43,3 %) voči **31,3 %** (95 % CI: 26,4 – 36,8 %). Na základe výsledkov NMA akceptujeme podobnú účinnosť APR a DMF.
- **Zlepšenie kvality života** bolo merané priemerným skóre DLQI. Po liečbe DMF v porovnaní s PLA bolo priemerné skóre DLQI signifikantne znížené (zlepšené) (**5,4 vs. 8,5**,  $p < 0,0001$ ). Zníženie o 3,1 **nemusi** však **byť klinicky relevantné** zníženie, nakoľko hodnota minimálne klinicky dôležitého zlepšenia sa odhaduje medzi 3 - 5. Porovnanie kvality života DMF a APR DR nedodal.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba DMF spojená s **vyšším výskytom nežiaducich udalostí** súvisiacich s liečbou v porovnaní s BSC (TEAE, z angl. Treatment Emergent Adverse Events, **83,9 % vs. 59,9 %** v ramene DMF voči PLA) a **podobným výskytom závažných TEAE** (**3,2 % vs. 3,6 %** pre DMF voči PLA). V ani jednom ramene sa počas sledovania nevyskytli úmrtia. Najčastejšie nežiaduce účinky pre obe ramená bola hnačka a bolesť brucha.  
Porovnanie bezpečnosti DMF voči APR DR nedodal.
- Použitie údajov z ramena s PLA zo štúdie BRIDGE pre komparátor BSC je **spojené s neistotou**. Neistota je spôsobená odlišným manažmentom pacientov v klinickej praxi oproti pacientom na PLA v štúdiu.
- **Limitáciou štúdie BRIDGE** je nepoužitie populácie s úmyslom liečiť (ITT, z angl. Intention-To-Treat) v štatistických analýzach a nevyvážené ukončovanie liečby medzi ramenami. Len malý podiel pacientov bol predliečený inou systémovou terapiou, čo predstavuje neistotu pri extrapolácii výsledkov na populáciu na Slovensku definovanú indikačným obmedzením úhrady.
- **Limitácie NMA** sú podobné ako sú uvedené pre štúdiu BRIDGE, nakoľko táto štúdia je jediná štúdia ktorá informuje účinnosť DMF v NMA.

### Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **DMF pri požadovanej výške úhrady 47,79 € a 220,85 € za 30 mg a 120 mg balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Požadovaná výška úhrady predstavuje 49,1 % / 0 % zľavu z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni pre 30 mg / 120 mg balenia.
- **V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol DMF ICUR voči komparátoru BSC vo výške 18,2-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota bola 40,4 tisíc €/QALY. DMF dosahuje klinický prínos voči BSC +0,09 QALY pri inkrementálnych nákladoch 1 607 €. **DMF voči APR bol dominantný.** DMF dosiahol inkrementálne náklady vo výške -6 020 €. DR modeluje klinický prínos vo výške +0,001 QALY na základe lepšej bezpečnosti DMF voči APR. DR preukázal a modeluje rovnakú účinnosť DMF voči APR.  
V modeli sme identifikovali viacero nedostatkov. Neočakávame, že odstránenie týchto nedostatkov by viedlo k prekročeniu prahovej hodnoty voči BSC, alebo zmenu stavu dominantnosti DMF voči APR.  
**Akceptujeme výsledky základného scenáru DR bez zmien.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je neistota ohľadom dávkovania DMF a miery ukončenia liečby pre všetky liečby v sekvencii. Táto neistota je znížená pozitívnou neistotou vyplývajúcej z nízkej hodnoty ICUR a dominantného stavu DMF voči APR.

### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Skilarence pri požadovanej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške 5,9 mil. € a čistý dopad liečby liekom Skilarence vo výške 4,2 mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľmi vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov liečených DMF.

### **Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:**

- **Požadujeme zohľadniť v IO podmienky ukončenia liečby pri nedosiahnutí dostatočnej odpovede na liečbu.** Uvedená podmienka je štandardná súčasť IO ostatných systémových liečob v liečbe psoriázy. Dĺžka preplácanej indukčnej fázy 16. týždňov je navrhnutá na základe dĺžky sledovania primárneho ukazovateľa 16. týždňov zo štúdie BRIDGE.
- **Požadujeme podmieniť uhrádzanie liečby súhlasom poisťovne.** Uvedená podmienka je štandardná súčasť IO ostatných systémových liečob v liečbe psoriázy.
- **Navrhujeme zvážiť odstrániť bod c) v IO pre zosúladenie navrhovaného IO podľa APR.** Bod c) v IO APR nie je uvedený. Máme za to, že bod c) je zväčša zahrnutý v bode b) indikačného obmedzenia a nie je teda potrebný.

### **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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	12.06.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	13.06.2023
<b>Prerušenie konania č. 1 (pred NIHO hodnotením)</b>	23.03.2024 - 30.05.2024 (22.03.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 27.03.2024)
<b>Prerušenie konania č. 2 (pred NIHO hodnotením)</b>	13.04.2024 - 30.05.2024 (12.04.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 11.05.2024)
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	23.09.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	54 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	435 dní

<sup>1</sup> Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ložisková psoriáza</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: L40.0</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Psoriasis</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skilarence je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej alebo ťažkej ložiskovej psoriázy, ktorí potrebujú systémovú medikamentóznú liečbu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skilarence je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú vhodní pre systémovú liečbu, a ktorí spĺňajú jednu z nasledujúcich podmienok:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u dospelých pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12,</li> <li>b) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechťov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti TNF alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu.</li> <li>c) po zlyhaní biologickej liečby.</li> </ol> </li> </ul> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p><b>Dimetyl-fumarát</b></p> <p>MeSH: Dimethyl Fumarate</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>Apremilast</b></p> <p><b>BSC (z angl. Best Supportive Care)</b> najlepšia podporná liečba</p> <p>MeSH: apremilast, palliative care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<sup>4</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšenie PASI</b> (z angl. psoriasis area severity index) index závažnosti plochy psoriázy</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DLQI</b> (z angl. dermatology life quality index) dotazník pre kožné ochorenia</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
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	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

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

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované UpToDate.
- Hodnotenie NIHO č. 1/2022.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 20.08.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 04.09.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### 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?*

<sup>5</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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

### Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

##### Ochorenie [1]

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

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

##### Závažnosť a symptómy [1]

Ložisková forma psoriázy sa prejavuje dobre ohraničenými začervenanými ložiskami na koži veľkosti 1 – 10 cm s prekryvajúcimi sa šupinkami. Sú lokalizované najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluetálnej ryhe a na extenzorovej strane laktov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože.

Psoriáza je relatívne bežné ochorenie. Trpí ním 0,5 – 11,4 % dospeljej populácie. Prevalencia stúpa so zvyšujúcou sa vzdialenosťou od rovníka. Populačné štúdie v USA ukazujú, že incidencia ochorenia stúpa. Je možné, že časť nárastu je spôsobený zmenami v diagnostických procesoch. Ložisková forma je najčastejšou formou psoriázy. Vyskytuje sa u 74-79 % pacientov so psoriázou. Psoriáza je spojená s vyššou celkovou mortalitou, čo sa vysvetľuje vyšším výskytom kardiovaskulárnych a iných ochorení u pacientov so psoriázou.

#### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) [1]

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

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

Škály posudzujúce závažnosť psoriázy:

- PASI (z angl. Psoriasis Area Severity Index, index závažnosti plôch so psoriázou) (0 – 72 bodov) Určuje závažnosť postihnutia psoriázou. Čím vyššie skóre, tým závažnejšie ochorenie. Vypočítava sa v prvom kroku, ako súčin závažností (0-4) každého z troch charakteristických postihnutí pre psoriázu (erytém, indurácia (zhrubnutie) a deskvamácia (odlupovanie)) a rozsahu postihnutia (0-6) pre každú zo štyroch oblastí (hlava a krk, horné končatiny, trup a dolné končatiny), teda pre 4 oblasti trikrát 0 - 4 x 0 - 6. Následne sa body pre každú oblasť zrátajú a vynásobia koeficientom danej oblasti (hlava a krk 0,1, horné končatiny 0,2, trup 0,3, dolné končatiny 0,4). Súčtom týchto 4 hodnôt sa získa celkové skóre PASI.
- DLQI (z angl. Dermatology Life Quality Index, index dermatologickej kvality života) (0 – 30 bodov) Je dotazník 10 otázok, ktoré sa dotýkajú dosahu kožného ochorenia na kvalitu života pacienta.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) [1]

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

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

Na Slovensku je systémová liečba zoskupená do 3 línií. V 1. línii je metotrexát, cyklosporín, retinoidy a fototerapia. Lieky 2. a vyššej línie sú indikované v prípade zlyhania, kontraindikácie, alebo intolerancie všetkých liekov 1. línie, prípadne po zlyhaní inej biologickej liečby s rozdielnym mechanizmom účinku. Do 2. a vyššej línie sa radia inhibítory TNF- $\alpha$  adalimumab, etanercept (vyhradený na ťažkú formu), infliximab (vyhradený na ťažkú formu), certolizumab (1. línia u tehotných), inhibítor IL-23 guselkumab, IL-23/ IL-12 ustekinumab a IL-17 bimekizumab. Pacient je indikovaný na liečbu v 3. a vyššej línii po zlyhaní aspoň jedného lieku 2. línie. Do 3. línie patria BL inhibítory IL-17 sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a inhibítorom IL-23 rizankizumab a tildrakizumab. APR sa môže podávať pri ťažkej forme pred BL, alebo po zlyhaní BL [2] a teda vstupuje medzi 1. a 2. líniu, alebo do 3. a vyššej línie liečby.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Skilarence je liek, ktorý obsahuje liečivo dimetyl-fumarát. Dimetyl-fumarát môže pôsobiť na bunky imunitného systému (prirodzený obranný systém tela). Skilarence môže meniť aktivitu imunitného systému znížením produkcie určitých látok zodpovedných za vznik psoriázy [3].

Liekom Skilarence sa má začať v nízkych dávkach a tieto sa majú postupne zvyšovať o 30 mg každý týždeň. V prípade dosiahnutia liečebnej odpovede nie je potrebné ďalej zvyšovať dávku. Maximálna povolená denná dávka lieku Skilarence je 720 mg podávaných ako 3 x 2 x 120 mg [3, 4].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Skilarence bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 23.06.2017 [5]. Liek nemá orphan dezignáciu – liek nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia. Podľa SPC je liek Skilarence indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej alebo ťažkej ložiskovej psoriázy, ktorí potrebujú systémovú medikamentóznú liečbu.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Skilarence na Slovensku v súčasnosti nie je kategorizovaný. DR v minulosti žiadal o kategorizáciu v podobnej indikácii v rámci podania ID: 22353. Po návrhu zmeny indikačného obmedzenia (IO) DR neaktualizoval farmako-ekonomický rozbor (FER) ani nedodal porovnanie s relevantným komparátorom. Žiadosť ID: 22353 bola zamietnutá.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [4]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie:

- 42x30 mg tabliet vo výške 47,79 € (zľava 49,1 % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 93,81 €). DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť uviedol ochotu kompenzovať doplatok pacienta cez výnimku z fixného doplatku.
- 90x120 mg tabliet vo výške 220,85 € (nenavrhovaná zľava oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 220,85 €)

DR v odpovedi na výzvu na opravu od ministerstva zdravotníctva (MZ) z 12.04.2024 dodal aktualizovaný FER, kde aktualizoval aj IO.

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Skilarence je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú vhodní pre systémovú liečbu, a ktorí spĺňajú jednu z nasledujúcich podmienok:

- a) u dospelých pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12,
- b) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti TNF alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu.
- c) po zlyhaní biologickej liečby.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

Stanovisko k navrhovanému IO:

K navrhovanému IO máme viacerú výhrad:

- DR neuviedol do IO podmienku predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne.
- DR neuviedol do IO podmienku, podľa ktorej prestáva byť liečba hradená ak sa do určitého časového limitu nedostaví liečebný účinok.
- Navrhované IO je podobné IO pre APR, pridaný bol DR bod c) s podmienkou zlyhania biologickej liečby. Máme za to, že bod c) je zväčša zahrnutý v bode b) indikačného obmedzenia a navrhujeme ho vynechať.

V súlade s predchádzajúcim návrhom IO od DR a IO ostatných systémových liečob navrhujeme úpravu IO na nasledovné:

Navrhovaná zmena IO podľa NIHO (časti pridané NIHO sú podčiarknuté, časti navrhované na vynechanie sú prečiarknuté):

„Skilarence je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú vhodní pre systémovú liečbu, a ktorí spĺňajú jednu z nasledujúcich podmienok:

- a) u dospelých pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12,
- b) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtov aj kapilícia alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti TNF alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu.
- e) ~~po zlyhaní biologickej liečby.~~

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou dimetyl-fumarát nedostaví liečebný účinok.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).“

### **3.8. Relevantné komparátory (B0001)**

**Za relevantné komparátory považujeme apemilast a najlepšiu podpornú liečbu** (BSC, z angl. Best Supportive Care). Komparátory sú v súlade s predloženými komparátormi DR.

### **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

Za komparátor nepovažujeme BL v 2. a 3. línii, ani nebiologickú liečbu v 1. línii.

- DR nedodal dôkazy o podobnej, alebo lepšej účinnosti DMF voči systémovej liečbe v 1. línii. Nakoľko DR navrhol podobné IO ako pre APR, očakávame, že sa bude podávať medzi 1. a 2. líniou liečby alebo po zlyhaní/nevhodnosti podania BL, rovnako ako APR.
- Keďže pacienti v 3. a vyššej línii môžu užívať opakovane BL, neočakávame, že DMF bude nahrádzať práve BL, nakoľko je účinnejšia ako DMF.



## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

### 4.1. Klinické štúdiá a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuli sme RCT, ktoré dodal DR. Do úvahy bola zbraná ukončená štúdiá fázy 3 u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou (predliečených aj naivných na systémovú liečbu), u ktorých bol podávaný DMF a placebo (PLA). PLA v tomto prípade považujeme za dostatočne zameniteľné za účinnosť BSC s neistotou. Informácie ohľadom tejto štúdie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

DR v žiadosti dokazuje podobnú účinnosť DMF voči APR pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (NMA, z angl. Network Meta-Analysis) publikovanej v 06/2021 [6].

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01914757	BRIDGE	DMF	FUMADERM <sup>6</sup> /PLA	267:(273/131)	ukončená

DMF – dimetyl-fumarát; PLA – placebo

Zdroj: [7]

DR predložil viaceré zdroje údajov z klinického prostredia. Nakoľko však nejde o randomizované údaje, preferujeme zahrnutie iba klinickej štúdie BRIDGE.

DR predložil taktiež ďalšie nepriame porovnania vykonané DR a predchádzajúce verzie z predloženej NMA. Nakoľko sa však jedná o neverejné informácie (NMA od DR) a staršie informácie, reportujeme iba najnovšiu verziu NMA od Armstrong et al. [6]

#### Čas analýzy dát

Štúdiá BRIDGE sledovala pacientov na liečbe do 16. týždňa s následným sledovaním určitých pacientov mimo liečby do 12 mesiacov. Nižšie reportujeme výsledky z primárnej analýzy zo 16. týždňového sledovania, nakoľko ide o najdlhšie kontrolované výsledky.

NMA od Armstrong et al. pre porovnanie DMF voči APR používala kontrolované údaje voči PLA zo 16. týždňa sledovania.

<sup>6</sup> liek zložený z esterov kyseliny fumarovej

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

DR nedodal dôkazy o účinku DMF voči PLA, alebo APR na mortalitu.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V štúdiu BRIDGE v ramene s DMF dosiahla signifikantne väčšia proporcia pacientov skóre PASI 75 (zlepšenie o 75 % v porovnaní s východiskovou hodnotou) v porovnaní s PLA (37,5 % vs. 15,3 %;  $p < 0,001$ ; 99 % interval spoľahlivosti [CI, z angl. Confidence Interval] 10,7–33,7 %). Tieto výsledky boli reportované pre kompletný analytický súbor pacientov a teda pacientov, ktorý obdržali aspoň jednu dávku intervencie, alebo komparátora a mali aspoň jedno meranie primárneho ukazovateľa. Výsledky porovnania účinnosti DMF a APR na základe NMA sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1 Porovnanie účinnosti DMF voči APR podľa NMA od Armstrong et al.

Treatment	Posterior median, % (95% CrI)			SUCRA <sup>a</sup>	Mean rank (95% CrI)
	PASI 75	PASI 90	PASI 100		
Apremilast 30 mg BID after initial titration schedule	31.3 (26.4, 36.8)	12.4 (9.7, 15.9)	2.4 (1.7, 3.4)	0.090	16.5 (16.0, 17.0)
Dimethyl fumarate (LAS 41008)	30.9 (21.4, 43.3)	12.2 (7.2, 20.2)	2.3 (1.1, 4.8)	0.092	16.4 (15.0, 17.0)
Placebo	5.3 (4.8, 5.8)	1.1 (1.0, 1.3)	0.1 (0.1, 0.1)	0.000	18.0 (18.0, 18.0)

*BID* twice daily, *BIW* twice weekly, *CrI* credible interval, *NMA* network meta-analysis, *PASI* Psoriasis Area and Severity Index, *PASI 75, 90, 100* 75, 90, or 100% decrease from baseline PASI, respectively, *QW* once weekly, *Q2W* once every 2 weeks, *Q4W* once every 4 weeks, *Q8W* once every 8 weeks, *Q12W* once every 12 weeks

<sup>a</sup> SUCRA (surfaces under the cumulative ranking curves) measures the probability of a treatment being in the top ranks

[6]

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Priemerné skóre DLQI bolo podľa výsledkov BRIDGE po liečbe DMF v porovnaní s placebom signifikantne znížené (zlepšené) (5,4 vs. 8,5,  $p < 0,0001$ ). Zníženie o 3,1 nemusí však byť klinicky relevantné zníženie, nakoľko hodnota minimálne klinicky dôležitého zlepšenia sa odhaduje medzi 3 - 5 [8]. DR nedodal porovnanie kvality života DMF voči APR.

## 4.3. Klinická štúdia pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť DMF voči PLA bola hodnotená na základe klinickej štúdie BRIDGE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (279 pacientov v ramene DMF a 137 pacientov v ramene PLA).

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO boli sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE, z angl. Treatment Emergent Adverse Events) definovaný ako nežiaduce udalosti (AE, z angl. Adverse Events) vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

#### 4.4. Výsledky bezpečnosti

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

DR nedodal komparatívne výsledky bezpečnosti voči liečbe APR.

V štúdií BRIDGE bolo reportovaných 83,9 % TEAE v ramene DMF voči 59,9 % TEAE v ramene PLA. Väčšina z reportovaných TEAE boli označené ako „mierne“ (66,7 % DMF voči 52,6 % PLA). Závažné TEAE sa vyskytli u 3,2 % pacientov v ramene DMF a 3,6 % v ramene PLA.

Obrázok 2 Porovnanie bezpečnosti DMF voči PLA zo štúdie BRIDGE

	LAS41008 (n = 279)	Fumaderm <sup>®</sup> (n = 283)	Placebo (n = 137)
At least one TEAE, n (%)	234 (83.9)	238 (84.1)	82 (59.9)
Preferred term, n (%)			
Diarrhoea	108 (38.7)	113 (39.9)	23 (16.8)
Upper abdominal pain	56 (20.1)	64 (22.6)	11 (8.0)
Abdominal pain	55 (19.7)	45 (15.9)	7 (5.1)
Nausea	30 (10.8)	24 (8.5)	5 (3.6)
Flatulence	15 (5.4)	16 (5.7)	7 (5.1)
Vomiting	13 (4.7)	19 (6.7)	2 (1.5)
Pruritus	24 (8.6)	28 (9.9)	15 (10.9)
Erythema	27 (9.7)	23 (8.1)	3 (2.2)
Skin burning sensation	22 (7.9)	20 (7.1)	3 (2.2)
Nasopharyngitis	18 (6.5)	23 (8.1)	13 (9.5)
Flushing	51 (18.3)	46 (16.3)	2 (1.5)
Lymphopenia	28 (10.0)	30 (10.6)	0
Eosinophilia	25 (9.0)	17 (6.0)	0
Headache	23 (8.2)	23 (8.1)	14 (10.2)

TEAE, treatment-emergent AE.

[7]

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

Neidentifikovali sme špecifické riziká na zdraví pacienta pri administrácii lieku DMF.

### 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

#### Interná validita

##### BRIDGE

Internú validitu štúdie BRIDGE hodnotila skupina na preskúvanie dôkazov (ERG, z angl. Evidence Review Group) v hodnotení NICE [9, str. 434]. ERG vyčítal štúdiu dva problémy:

- Štatistické analýzy neboli vykonané na populácii, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention-To-Treat).
- V štúdiu bol významný počet pacientov ukončujúcich liečbu predčasne. ERG uvádza nepomer dôvodov ukončenia liečby kde 23 % pacientov ukončilo liečbu DMF kvôli AE, zatiaľ čo v ramene PLA ukončilo podávanie PLA len 4 % pacientov.

Napriek týmto výhradám **akceptujeme s neistotou** štúdiu BRIDGE ako zdroj účinnosti DMF voči PLA.

##### NMA od Armstrong et al.

Jediná štúdia informujúca účinnosť DMF v NMA bola štúdia BRIDGE a teda výhrady k jej internej validite považujeme za dôležité aj v NMA. Neidentifikovali sme ďalší problematický aspekt danej NMA. NMA nebola sponzorovaná DR. NMA je verejne dostupná a prešla peer-review procesom.

**Akceptujeme** použitie NMA pre porovnanie DMF voči APR.

#### Externá validita

##### BRIDGE

Štúdia BRIDGE porovnávala účinnosť DMF len voči PLA. Ako komparátor však používame BSC. Vzhľadom na malú očakávanú účinnosť BSC **akceptujeme s neistotou** použitie dát pre PLA, aj keď rameno PLA v štúdiu nezodpovedá manažmentu pacientov v klinickej praxi na Slovensku.

Len malý podiel pacientov bol predliečený inou systémovou terapiou. Podľa IO navrhovaného DR a výberu komparátorov však bude DMF podávané až po zlyhaní systémovej liečby (medzi 1. a 2. líniou liečby, alebo v 3. a vyššej línii). Zatiaľ čo táto nezrovnalosť je zdroj neistoty, aj komisia v hodnotení NICE akceptovala podobnosť účinku pre pacientov v minulosti liečených a neliečených systémovou liečbou [10, str. 10].

Vstup pacienta do štúdie bol podmienený viacerými inklúznymi a exklúznymi kritériami, ktoré vylúčili pacientov na základe ich horšieho zdravotného stavu, alebo komorbidít. V slovenskej klinickej praxi budú môcť pri zvažovaní lekárom dostávať liečbu DMF aj títo pacienti, pre ktorých neexistuje dôkaz lepšej, alebo podobnej účinnosti.

##### NMA od Armstrong et al.

Neidentifikovali sme ďalšie problémy s externou validitou oproti uvedeným pre štúdiu BRIDGE (jedinú štúdiu v NMA informujúcu o účinnosti DMF).

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

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

DR predložil v odpovedi na výzvu na opravu od MZ z 12.04.2024 aktualizovaný model, v ktorom upravil účinnosť niektorých liečob. Tento model považujeme za základný scenár DR.

DR dodal ako základný scenár 4 rôzne výsledky na základe predpokladanej sekvencie liečob. Za sekvencie najviac zodpovedajúce IO považujeme nasledovné scenáre:

- A. Metotrexát – **DMF** – adalimumab – BSC vs. Metotrexát – **APR** – adalimumab – BSC
- B. Metotrexát – APR – adalimumab – **DMF** vs. Metotrexát – APR – adalimumab – **BSC**

Sekvenciu liečob A., resp. B. považujeme za najviac zodpovedajúcu bodu a), resp. bodu b) IO.

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR dáva možnosť modelovať 4 línie liečby, po ktorých pacienti prechádzajú do BSC. V klinickej praxi očakávame viac línií liečby a väčšiu rozmanitosť podávanej liečby, hlavne čo sa týka využitia biologickej liečby. Vybrané sekvencie A. a B. uvedené vyššie však považujeme za dostatočné pre preukázanie nákladovej efektívnosti voči komparátorom APR a BSC.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. Účinnosť BSC je modelovaná na základe výsledkov porovnaní s PLA a nie je jasné, ako liečivá povolené v ramene PLA v klinickej štúdií zodpovedajú slovenskej klinickej praxi. Účinnosť BSC v klinickej praxi teda môže byť vyššia ako je modelovaná podľa ramena PLA zo štúdie. Neočakávame, že by zmena nastavenia mala vysoký vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR nepoužil charakteristiky pacientov z klinickej štúdie BRIDGE, ktorá najviac zodpovedá údajom o účinnosti použitým v nepriamom porovnaní. Namiesto toho DR použil hodnoty počiatočného veku, podielu mužov a hmotnosti pacientov z podania lieku Bimzelx [11]. Údaje o charakteristikách populácie zo zdroju BRIDGE lepšie zodpovedajú klinickému účinku modelovanému vo farmako-ekonomickom modeli (FEM). Neočakávame, že by zmena nastavenia mala vysoký vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

##### Celkové prežívanie

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

##### Pravdepodobnosť dosiahnutia hodnoty PASI

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

##### Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

#### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR neaplikoval pokles kvality života spojený s vekom. Neočakávame, že by zmena nastavenia mala vysoký vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

#### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR modeluje malý počet vybraných nežiaducich udalostí, ktorých početnosť v štúdiu BRIDGE pre rameno DMF vychádzala nulová. Predložený model tak nezohľadňuje lepšiu klinickú bezpečnosť PLA zo štúdie BRIDGE, nakoľko modelované náklady a disutility spojené s AE sú rovnaké pre DMF a BSC. Neočakávame, že by zmena nastavenia mala vysoký vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

#### 5.1.7 Náklady

##### Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR modeluje pre každý liek ročnú mieru ukončenia liečby 20 %. Toto nastavenie považujeme za zjednodušujúce nastavenie. Toto nastavenie akceptovala aj komisia v hodnotení NICE [10, str. 15], avšak vyjadrila preferenciu k modelovaniu špecifických mier ukončenia podľa liečby podľa možnosti dôkazov. Na základe absencie lepších dôkazov akceptujeme toto nastavenie s výraznou neistotou.

##### Jednotkové náklady na lieky

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Identifikovali sme nižšiu úhradu v zozname kategorizovaných liekov pre APR. Zmena nastavenia by neovplyvnila výsledok nákladovej efektivity voči APR, nakoľko by DMF stále malo nižšie inkrementálne náklady ako APR.

##### Dávkovanie liekov

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. Kvôli chýbajúcim informáciám o udržiavacej dávke zo štúdie DR používa dávkovanie v udržiavacej fáze 360 mg denne, pričom uvedenú dávku DR vo FER nezdôvodnil. Aj keď je toto dávkovanie vyššie ako dávkovanie zistené z retrospektívnej multicentrickej štúdie z Talianska [4], použité dávkovanie vo FEM stále nemusí zodpovedať dávkovaniu v štúdiu BRIDGE a teda modelovaným prínosom. Navyše nie je jasné, či by modelované dávkovanie zodpovedalo klinickej praxi na Slovensku. Úprava dávkovania vie mať vysoký dopad na výsledky nákladovej efektívnosti. Na základe absencie lepších dôkazov akceptujeme toto nastavenie s výraznou neistotou.

### Náklady na následnú liečbu

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

### Ostatné náklady

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

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR s neistotou. DR nemodeluje zahrnutie odpadu. Bežne by sme zapracovali odpad pre perorálne lieky ako polovicu balenia zahrnutú do nákladov. Neočakávame, že by zmena nastavenia mala vysoký vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

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

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný FEM po výzve na opravu od MZ z 12.04.2024. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

- Voči APR je DMF dominantný, s inkrementálnymi nákladmi -6 020 €. Nakoľko DR preukázal podobnú účinnosť medzi APR a DMF a liečba DMF je lacnejšia, DMF je voči APR nákladovo-efektívny.
- Voči BSC dosahuje DMF ICUR 18 200 € s modelovanými prínosmi 0,09 QALY pri prahovej hodnote 40,4-tisíc €/QALY<sup>7</sup>. DMF je voči BSC nákladovo-efektívny.

Tabuľka 3: Výsledky základného scenára predloženého DR pri celoživotnom horizonte

Sekvencia	Náklady	QALY	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR
Metotrexát – DMF – adalimumab – BSC	31 375 €	12,18	-	-	-
Metotrexát – APR – adalimumab – BSC	37 395 €	12,18	-6 020 €	0,001	dominantný
Metotrexát – APR – adalimumab – DMF	39 001 €	12,27	-	-	-
Metotrexát – APR – adalimumab – BSC	37 395 €	12,18	1 607 €	0,088	18 200 €

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

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

**Akceptujeme** model predložený DR a jeho výsledky s neistotou. Bližšia diskusia k neistote je uvedená v kapitole nižšie (časť 5.3).

<sup>7</sup> 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.

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 4: 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
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredne vysoké riziko, že ani pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec navrhovanej zľavy). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR modeluje 20 % ročnú mieru ukončenia liečby pre všetky liečby. Zatiaľ čo akceptujeme toto zjednodušenie, do hodnotenia vnáša vysokú neistotu.
- DR modeluje dávkovanie DMF 360 mg denne v udržiavacej fáze. Použité dávkovanie vo FEM nemusí zodpovedať modelovaným prínosom a existuje vysoká neistota ohľadom dávkovania v klinickej praxi na Slovensku. Táto neistota je mierne znížená dôkazom, že v Taliansku v retrospektívnej štúdii sa u 103 pacientov v klinickej praxi používala priemerne nižšia dávka (262 mg).
- DR v modeli nezahrnul náklady za odpad. Nakoľko však náklady za balenie DMF a APR nemajú výrazný rozdiel, túto neistotu považujeme za miernu.
- DR modeluje iba malý počet vybraných nežiaducich udalostí, pričom pre DMF modeluje nulový podiel nežiaducich udalostí. Túto neistotu vyplývajúcu zo zvoleného modelovania nežiaducich udalostí považujeme za miernu.
- DR neaplikoval pokles kvality života spojený s vekom. Túto neistotu považujeme za miernu.
- DR modeluje účinnosť BSC na základe účinnosti ramena PLA zo štúdie BRIDGE. Povolené liečby v ramene PLA nemusia zodpovedať klinickej praxi podávania BSC na Slovensku. Na základe malého dopadu testovaných zmien účinnosti BSC v modeli považujeme túto neistotu za miernu.
- DR v ekonomickom modeli používa modelovanie pre 4. línie liečby a BSC. V klinickej praxi očakávame viac línií liečby a väčšiu rozmanitosť podávanej liečby, hlavne čo sa týka využitia biologickej liečby. Nemodelovanie komplexnejších liečebných sekvencií považujeme za miernu neistotu.
- Výsledok nákladovej efektívnosti je výrazne pod prahovou hodnotou, čo predstavuje významnú pozitívnu neistotu.



## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

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

Modelovanie DR **neakceptujeme** z viacerých dôvodov:

- DR neupravil model dopadu na rozpočet (BIA, z angl. Budget Impact Analysis) podľa nového IO. V modeli DR predstavujú nahrádzanú liečbu systémové liečby 1. línie (metotrexát, cyklosporín, acitretín a apremilast) a BL. Podľa navrhovaného IO však nahrádzaná liečba má byť APR a BSC.
- DR neuvádza presný výpočet pacientov liečených DMF z odhadovaného počtu vhodných pacientov (neuvádza odhady o penetrácii na trh a podobne).
- DR používa iné zotrvanie na liečbe DMF ako vo FEM. Pacienti zotrvávajú na nahrádzanej liečbe počas celého modelu (DR nemodeluje ukončenie liečby pre nahrádzanú liečbu).
- Výsledky modelu BIA od DR predpokladajú nárast užívania BL a systémovej liečby v prvých rokoch po kategorizácii DMF (ale nie v prípade nekategorizovania DMF), čo vedie k výsledku, keď čistý dopad na rozpočet je vyšší ako hrubý. Toto nastavenie nepovažujeme za realistické.

Z uvedených dôvodov sme preferovali použiť vlastné modelovanie dopadu na rozpočet.

#### Odvodenie počtu pacientov liečených DMF podľa NIHO

##### APR

- Predpokladáme, že DMF bude nahrádzať incidentných pacientov v budúcnosti vhodných na APR. Zároveň predpokladáme, že časť pacientov v súčasnosti liečených APR prejde po zlyhaní v budúcnosti na DMF.
- Incidentných pacientov liečených DMF sme vypočítali z odhadovaných incidentných pacientov na APR. Z údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov z účtu poistenca sme pre roky 2020 – 2023 vykonali lineárnu extrapoláciu. Nárast pacientov liečených z roka na rok upravený o odhadované 20 % ukončenie liečby APR v predošlý rok sme použili ako odhad pre incidentných pacientov vhodných na liečbu DMF z liečby APR.
- Na odhadovaný počet pacientov liečených APR v roku 2024 sme aplikovali predpoklad 20 % zlyhania. Každý rok sme započítali 20 % zlyhanie zvyšných pacientov z roku 2024. Pacientov liečených APR sme spolu započítali ako pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL). Výpočet PBVL uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výpočet vhodných pacientov z ramena PBVL pre rok 2025 podľa NIHO

Riadok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Absolútny počet	Zdroj
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL) - výpočet:				
a	-	Počet pacientov liečených APR v roku 2024	665	Odhad NIHO na základe extrapolácie dát z NCZI účtu poistenca, 2020 - 2023
b	-	Počet pacientov liečených APR v roku 2025	708	Odhad NIHO na základe extrapolácie dát z NCZI účtu poistenca, 2020 - 2023
c	$b - a * 0,8$	Odhadovaný počet novoliečených pacientov na APR	176	Odhad NIHO
d	$a * 0,2$	Odhadovaný počet pacientov, ktorý zlyhá na liečbe apremilastom z roku 2024	133	Odhad NIHO
	$c + d$	Cieľová populácia PBVL	309	

Zdroj: Výpočet NIHO

## BSC

- Predpokladáme, že DMF bude nahrádzať časť pacientov v súčasnosti liečených BSC, ktorý následne môžu prejsť na DMF. Do výpočtu sme nezapočítavali pacientov, ktorí ešte len zlyhajú na inej liečbe a prejdú na BSC v budúcnosti, nakoľko časť týchto pacientov je už započítaná vyššie po zlyhaní APR (časť pacientov môže mať APR ako poslednú liečbu). Rovnako časť pacientov bude predliečená DMF pred BL a pacienti nebudú opakovane vhodní na DMF.
- Vypočítali sme predpokladaný počet pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou na základe odhadov DR z dospeljej populácie na Slovensku za rok 2023. Vypočítali sme predpokladaný počet pacientov na BSC / neliečených pacientov odčítaním pacientov liečených akoukoľvek systémovou, alebo biologickou liečbou od pacientov s diagnózou ložiskovej psoriázy podľa IO. Predpokladáme, že časť z týchto pacientov počas 2 rokov môže prejsť na liečbu DMF podľa penetrácie pre pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). Výpočet pacientov z ramena PSVL uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výpočet vhodných pacientov z ramena PSVL pre rok 2025 podľa NIHO

Ria dok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) - výpočet:					
a	-	Celkový počet dospelých obyvateľov na Slovensku koncom roku 2023	-	4 394 055	[om2024rs]
b	a *	Z toho pacienti s ložiskovou psoriázou	1,52 %	66 797	[12]
c	b *	Z toho pacienti so stredne závažnou až závažnou formou	20,00 %	13 359	[12]
d	-	Počet pacientov liečených systémovou, alebo biologickou liečbou	-	7 930	NCZI účet poistenca, 2023
e	c - d	<b>Počet pacientov na BSC</b>	-	<b>5 429</b>	<b>Odhad NIHO</b>
	e	<b>Cieľová populácia PSVL</b>		<b>5 429</b>	

Zdroj: Výpočet NIHO

## Ostatné predpoklady NIHO

- Predpokladáme zaradenie DMF do ZKL od 1.1.2025.
- Predpokladáme, že pre rameno PBVL bude DMF dosahovať penetráciu 50 %. Predpokladáme postupný nástup maximálnej penetrácie pre rameno PBVL počas 3 rokov. Pre rameno PSVL odhadujeme rovnakú maximálnu penetráciu na úrovni 50 % dosiahnutú počas 2 rokov. Odhad penetrácie 50 % pre rameno PSVL považujeme za veľmi neistý, nakoľko je náročné predpokladať koľko pacientov v stave BSC prejde na ďalšiu liečbu.
- Predpokladali sme, že pacienti na akejkoľvek liečbe majú 20 % ročnú mieru ukončenia.
- Použili sme jednotkové náklady za balenia DMF podľa DR navrhovanej úhrady a za balenie APR podľa ZKL 09/2024.
- Predpokladali sme rovnakú úhradu liekov v BSC ako podľa DR.
- Predpokladali sme rovnaké dávkovanie DMF ako je aplikované vo FEM.
- Výsledný počet pacientov z prevalentného a incidentného ramena uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Použitá penetrácia a počet začínajúcich pacientov na liečbe DMF

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet prevalentných pacientov vhodných na liečbu	5 429				
Penetrácia pre rameno prevalentných pacientov	25 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena prevalentných pacientov	1 357	1 357	0	0	0
Počet incidentných pacientov vhodných na liečbu	309	291	278	270	265
Penetrácia pre rameno incidentných pacientov	17 %	33 %	50 %	50 %	50 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena incidentných pacientov	51	97	139	135	132
<b>Celkový počet pacientov začínajúcich liečbu</b>	1 409	1 454	139	135	132

Zdroj: Výpočet NIHO

## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 8: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na kalendárne roky

	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	1 409	2 705	2 431	2 092	1 818
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	1 409	1 454	139	135	132
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	0	1 251	2 292	1 957	1 685
Predpokladaná spotreba balení DMF	10 230	24 698	26 627	22 570	19 558
<b>Náklady na liek pri požadovanej úhrade (47,79 € a 220,85 € za 30 mg a 120 mg balenie) – hrubý dopad</b>	<b>2 015 439 €</b>	<b>5 202 930 €</b>	<b>5 856 455 €</b>	<b>4 961 350 €</b>	<b>4 296 493 €</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu (APR, BSC)	270 355 €	887 697 €	1 618 014 €	2 254 265 €	2 741 662 €
<b>Spolu čistý dopad DMF pri požadovanej úhrade</b>	<b>1 745 084 €</b>	<b>4 315 233 €</b>	<b>4 238 442 €</b>	<b>2 707 084 €</b>	<b>1 554 831 €</b>

\*Nakoľko odhadujeme vstup do ZKL od 01/2025 kalendárne roky zároveň predstavujú ročné obdobia

Zdroj: NIHO spracovanie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

DMF prináša prínosy v zlepšení kvality života pacienta voči BSC bez významného ohrozenia jeho zdravia vedľajšími udalosťami.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Kategorizovanie DMF rozšíri lekárom možnosti liečby pri manažovaní dlhodobého a nevyliciteľného ochorenia stredne závažnej, až závažnej psoriázy.

#### Rovnosť (F0012, G0007)

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

## 7.2. Organizačné aspekty

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

Neočakávame zmenu v organizačnej záťaži pri poskytovaní DMF, nakoľko intervencia a komparatívna liečba sú lieky podávané perorálnou cestou samotným pacientom doma.

### Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Rozhodovať, či je pacient spôsobilý na liečbu DMF by mal dermatológ.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu DMF k terajším dostupným liečbam ložiskovej psoriázy.

### Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Neidentifikovali sme skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasnej liečbe. Liečba DMF nemusí byť predpisovaná v špecializovaných centrách a preto neočakávame významnú nerovnosť v prístupe k liečbe pre pacientov.

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

Psoriáza má vplyv aj na mentálny stav pacienta. Zlepšenie prejavov stredne závažnej až závažnej psoriázy môže viesť k lepšiemu pracovnému výkonu a kvalitnejšiemu bežnému životu pacientov.

### Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Nakoľko je pri liečbe psoriázy dostupných viacero liečob, je potrebné, aby lekár pri komunikácii s pacientom dobre popísal dostupné možnosti, ich predpokladané účinky a riziká s nimi spojené.

### Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Neidentifikovali sme žiadne zraniteľné patientske skupiny.

## 7.4. Právne aspekty

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

**Autori**

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: IP je prvým autorom hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Piovarci I., Juracka M.: Liečivo dimetyl-fumarát (Skilarence) pre dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL85; 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 v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). 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] Palencar M., Stanak M.; Liečivo rizankizumab (Skyrizi) na liečbu pacientov s ložiskovou psoriázou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 1; 2022; Bratislava: NIHO.
- [2] Breznická, M. “ Prínos včasného použitia apremilastu v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy Benefits of the Early Use of Apremilast in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis”. Liečba dermatovenerologických ochorení. 2 (2021): 3–6.
- [3] SPC, Skilarence. Dostupné 08/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/skilarence-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/skilarence-epar-product-information_sk.pdf).
- [4] DR, Aktualizovaný farmako-ekonomický rozbor. Súčasť podania ID: 28881, 28882. 11.05.2024.
- [5] EMA, Skilarence. Dostupné 08/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skilarence>.
- [6] Armstrong, April W. et al. “Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis.” *Dermatology and therapy* 11.3 (2021): 885–905. Print.
- [7] Štúdia BRIDGE: Mrowietz, U. et al. “Efficacy and Safety of LAS41008 (Dimethyl Fumarate) in Adults with Moderate-To-Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Randomized, Double-Blind, Fumaderm®- and Placebo-Controlled Trial (BRIDGE).” *British journal of dermatology* (1951) 176.3 (2017): 615–623. Print.
- [8] Basra, M.K.A. et al. “Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data.” *Dermatology (Basel)* 230.1 (2015): 27–33. Print.
- [9] Committee Papers; NICE; Single Technology Appraisal Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID776]. 2017. Dostupné 08/2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta475/documents/committee-papers>
- [10] Guidance; NICE; Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance.TA475. 09/2017. Dostupné 08/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta475/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82604967702469>
- [11] ID:23789. Žiadosť o úhradu lieku Bimzelx, Dostupné 08/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23789>.
- [12] Sawyer, Laura M et al. “Assessing the Relative Efficacy of Interleukin-17 and Interleukin-23 Targeted Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response.” *PloS one* 14.8 (2019): e0220868. Print.

## 9. Apendix

### 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia komunikovali prostredníctvom jednej žiadosti o súčinnosť pomocou elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný nižšie. Kompletnú komunikáciu je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. MZ pred hodnotením NIHO komunikovalo s DR v predmetnej indikácii prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.

*Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 09.09.2024	Dátum odpovede: 10.09.2024	
Potvrdiť, či na základe zníženej úhrade poisťovne za liek Skilarence dochádza k doplatku pacienta, alebo nie.	DR uviedol, že na základe výnimky z fixného doplatku je ochotný doplatok pacienta kompenzovať.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>