

# Liečivo brodalumab (Kyntheum) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou v 1. línii biologickej liečby

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

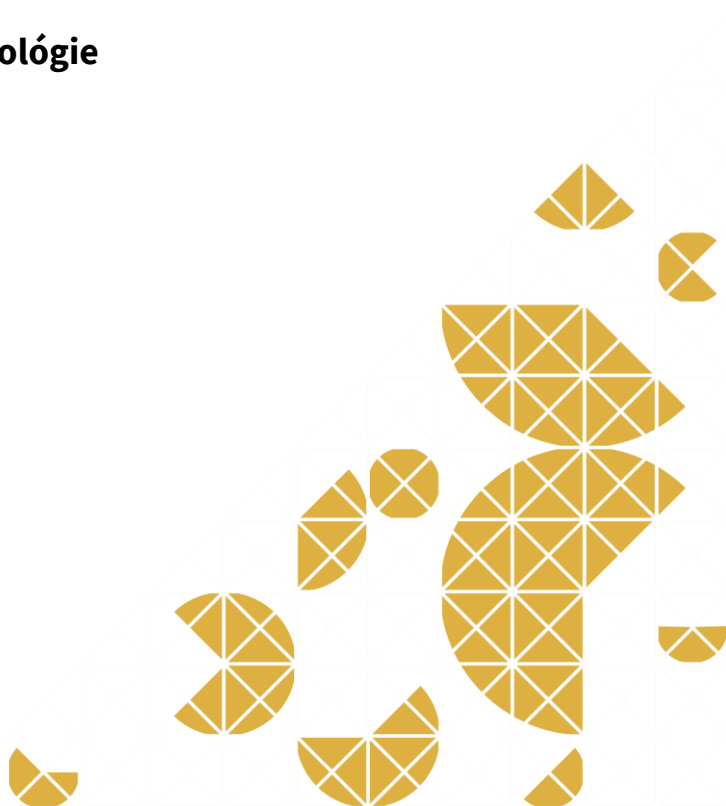
**Číslo žiadosti:**  
29517

**ATC skupina:**  
L04AC12

**ŠÚKL kód:**  
4858C

**Publikované dňa:**  
02.10.2024

**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: ZHL92

## 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) .....	15
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	15
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	15
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	15
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	17
4.1. Nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti .....	17
4.2. Výsledky účinnosti .....	17
4.3. Nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti .....	21
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	22
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	22
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	24
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	24
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	26
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	27
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	28
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	28
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	28
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	29
7.1. Etická analýza .....	29
7.2. Organizačné aspekty .....	30
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	30
7.4. Právne aspekty .....	30
8. Zdroje .....	32
9. Appendix .....	33
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	33
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	33

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	9
Tabuľka 2: Podiel biologickej a inej systémovej liečby v 2. línii (1. línii biologickej liečby) .....	14
Tabuľka 3: Výsledky CUA podľa NIHO .....	26
Tabuľka 4: Výsledky CMA podľa NIHO .....	27
Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	27
Tabuľka 6: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky .....	28

## Obrázky

Obrázok 1 Porovnanie účinnosti a bezpečnosti systémových liečob z NMA 1. ....	18
Obrázok 2 Výsledky účinnosti a bezpečnosti pre každú intervenciu voči placebo z NMA 1. ....	19
Obrázok 3 Podiel pacientov dosahujúcich aspoň danú hodnotu PASI podľa liečby z NMA 2. ....	19
Obrázok 4 Porovnanie účinnosti liečob v dosiahnutí PASI 90 z NMA 2. Hodnota RR nad 1 indikuje lepšiu účinnosť pre liečbu v stĺpci. ....	20
Obrázok 5 Porovnanie účinnosti systémových liečob na kvalitu života a hodnotu PGA z NMA1. ....	21
Obrázok 6 Porovnanie účinnosti a bezpečnosti systémových liečob z NMA1. ....	22

## Použité skratky

ADA	adalimumab
CMA	analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost Minimalisation Analysis
CUA	analýza užitočnosti nákladov, z angl. Cost-Utility Analysis
BIM	bimekizumab
BRO	brodalumab
DR	držiteľ registrácie
ETA	etanercept
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
FER	farmako-ekonomický rozbor
PGA	globálne hodnotenie lekára, z angl. Physician Global Assessment
GUS	guselkumab
DLQI	index dermatologickej kvality života, z angl. Dermatology Life Quality Index
PASI	index závažnosti plôch so psoriázou, z angl. Psoriasis Area Severity Index
NCZI	národné centrum zdravotníckych informácií
RR	relatívne riziko, z angl. Relative Risk
RIZ	rizankizumab
NMA	sieťová meta-analýza, z angl. Network Meta-Analysis
SMD	štandardizovaný rozdiel priemerov, z angl. Standardized Mean Difference
UST	ustekinumab
VZP	verejné zdravotné poistenie
PASI 75	zlepšenie indexu PASI o 75 %
MEA	zmluva o podmienkach úhrady, z angl. Managed Entry Agreement
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 rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Kyntheum o indikáciu liečby pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou pre pacientov v 1. línii biologickej liečby. Bola preukázaná horšia účinnosť lieku Kyntheum voči komparátoru Bimzelx (bimekizumab). Kyntheum nespĺňa kritériá podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

### 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 laktov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože. Ochorenie je v súčasnosti nevyliciteľným, miera jeho závažnosti a postihnutie pacienta kolíše v čase.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **brodalumab** – BRO
- Komparátorom je:
  - **adalimumab** – ADA
  - **guselkumab** – GUS
  - **bimekizumab** – BIM
  - **ustekinumab** – UST
  - **etanercept** – ETA

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **BRO preukázal horšiu účinnosť voči BIM.** BRO preukázal podobnú účinnosť voči GUS. BRO preukázal lepšiu účinnosť voči ADA, UST a ETA. Tieto závery vychádzajú z najnovších výsledkov porovnaní zo sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. Network Meta-Analysis) z 07/2023.
- **DR nedodal dôkazy o účinku BRO voči komparátorom na mortalitu.**
- **BRO dosahoval v ukazovateli pravdepodobnosti dosiahnutia odpovede podľa skóre PASI 90 (zlepšenie o 90 % v porovnaní s východiskovou hodnotou) štatisticky signifikantne horšie výsledky ako BIM (RR<sup>1</sup>: 1,26; CI<sup>2</sup>: 1,12 – 1,41 BIM vs. BRO). Výsledky porovnania poukazujú na podobnú účinnosť BRO a GUS v PASI 90 (RR: 1,0; CI: 0,89 – 1,12, BRO vs. GUS). BRO preukázal štatisticky signifikantne lepšie výsledky v PASI 90 voči ADA (RR: 1,37; CI: 1,21 – 1,56, BRO vs. ADA), UST (RR: 1,28; CI: 1,17 – 1,40, BRO vs. UST) a ETA (RR: 2,29; CI: 2,04 – 2,57, BRO vs. ETA). V PASI 75 BRO dosahoval podobné výsledky ako pre PASI 90. Pri porovnaní PASI 75 preukazoval BRO voči BIM horší účinok len s numerickým rozdielom bez štatistickej významnosti.**
- **Rozdiely v zmene kvality života neboli štatisticky významné v porovnaní voči žiadnemu z komparátorov.** Voči BIM (SMD<sup>3</sup>: -0,29; CI: -0,86 – 0,27, BIM vs. BRO), GUS (SMR: 0,2; CI: -0,21 – 0,62, BRO vs. GUS) a UST (SMD: 0,32; CI: -0,08 – 0,72, BRO vs. UST) BRO preukázal **numericky horšie** výsledky kvality života. Voči ADA (SMD: -0,01; CI: -0,41 – 0,38, BRO vs. ADA) a ETA (SMD: 0,01; CI: -0,38 – 0,39, BRO vs. ETA) BRO preukazuje **numericky podobné** výsledky. **Kvalita dôkazu o účinnosti BRO voči komparátorom v ukazovateli kvalita života je nízka.**
- **Bezpečnosť liečby BRO nebola štatisticky významne rozdielna voči žiadnemu z komparátorov.** Z hľadiska výskytu závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. Severe Adverse Events) vychádzal BRO **numericky horšie** voči BIM (RR: 0,49; CI: 0,2 – 1,18, BIM vs. BRO), GUS (RR: 1,18; CI: 0,63 – 2,2, BRO vs.

<sup>1</sup> relatívne riziko, z angl. Relative Risk

<sup>2</sup> 95 % konfidenčný interval, z angl. Confidence Interval

<sup>3</sup> štandardizovaný rozdiel priemerov, z angl. Standardized Mean Difference

GUS), **UST** (RR: 1,11; CI: 0,63 – 1,93, BRO vs. UST) a **ETA** (RR: 1,34; CI: 0,71 – 2,53, BRO vs. ETA). Voči **ADA** (RR: 1,06; CI: 0,56 – 2,01, BRO vs. ADA) vychádzal **numericky podobne**. V hodnotení EMA pri registrácii BRO nebola očakávaná rozdielna bezpečnosť BRO voči inej biologickej liečbe.

- **Limitáciou NMA** je vysoké riziko bias v závislosti so zaslepením u 25 % zahrnutých štúdií. Kvalita dôkazu o bezpečnosti bola vyhodnotená autormi NMA ako nízka až stredná. Kvalita dôkazu o účinnosti na kvalitu život bola nízka, kvôli malému počtu štúdií, nezaslepeniu pacientov a rôznym dotazníkom na posúdenie kvality života v jednotlivých štúdiách. Výsledky pre každý ukazovateľ boli tiež získané z krátko sledovania pacientov (8 – 24 týždňov). V štúdiách v NMA boli zahrnutí aj pacienti s rôznym stavom predliečenia systémovou liečbou. Podľa navrhovaného IO by však malo ísť len o pacientov nepredliečených inou biologickou liečbou.

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **BRO nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti keďže dosahuje horšiu účinnosť ako jeden z komparátorov - BIM.** DR má povinnosť splniť podmienky nákladovej efektívnosti voči každému komparátoru samostatne v súlade s metodickou príručkou ku vyhláške 422/2011 Z. z.
- **BRO dosahuje horšie výsledky účinnosti ako BIM. Použitie analýzy minimalizácie nákladov preto neakceptujeme. Legislatívne kritériá podľa §7 zákona 363/2011 Z.z pri porovnaní s BIM nie sú splnené. Výsledky nákladovej efektívnosti voči ostatným komparátorom uvádzame iba informatívne.** Nižšie sumarizujeme výsledky nákladovej efektivity voči ADA na základe analýzy užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis) a BIM a GUS na základe analýzy minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimalisation Analysis). Na základe podobnej účinnosti ETA, UST a ADA a nízkych nákladov za balenie ADA považujeme preukázanie nákladovej efektívnosti voči ADA za dostatočné aj pre preukázanie nákladovej efektívnosti voči ETA a UST.
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol BRO voči ADA ICUR vo výške ■■■-tisíc €/ QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 60,6-tisíc €/ QALY. Zároveň v CMA BRO dosahuje inkrementálne náklady vo výške ■■■-tisíc € voči GUS a ■■■-tisíc € voči BIM. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje BRO voči ADA ICUR vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 40,4-tisíc €/ QALY. BRO dosahuje klinický prínos voči ADA +0,08 QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €. BRO zároveň dosahuje inkrementálne náklady vo výške ■■■-tisíc € voči GUS a ■■■-tisíc € voči BIM.

Informatívne uvádzame, že v prípade porovnania s ostatnými komparátormi (okrem BIM), by maximálna nákladovo efektívna výška úhrady za liek Kyntheum mohla byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 913 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Zmena zdroja ročnej miery ukončenia liečby v CUA a CMA.
- Zapracovanie poklesu kvality života spojeného s vekom v CUA.
- Zmena zdroja účinnosti dosiahnutia odpovede PASI v CUA podľa novej NMA 1.
- Zapracovanie odpadu za balenia BRO a ADA v CUA.
- Zmena časového horizontu pre CMA.

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Úprava nákladov na lieky Bimzelx, Tremfya a Skyrizi podľa úhrad z neverejných zmlúv o podmienkach úhrady (MEA, z angl. Managed Entry Agreement) pre dané lieky.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Vzhľadom na nesplnenie legislatívnej podmienky nákladovej efektívnosti, dopad na rozpočet považujeme za nerelevantný.** Informatívne vyjadrenie k dopadu na rozpočet pri porovnaní s ostatnými komparátormi okrem BIM uvádzame v časti 6.

#### **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>	31.08.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	31.08.2023
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>4</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (pred NIHO hodnotením)</b>	30.04.2024 - 30.05.2024 (29.04.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 30.05.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	02.10.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	63 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	367 dní

<sup>4</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 brodalumab 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. Splnína brodalumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva brodalumab?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. <b>P</b> opulation)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ložisková psoriáza</li> <li>• MKCH–10<sup>5</sup>: L40.0</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>6</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodalumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú.</li> </ul> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po dvanástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou brodalumab nedostaví liečebný účinok.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Intervencia (z angl. <b>I</b> ntervention)	<b>Brodalumab</b>
Komparátor (z angl. <b>C</b> ontrol)	<p><b>2. línia systémovej liečby (1. línia biologickej liečby)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adalimumab</li> <li>○ guselkumab</li> <li>○ bimekizumab</li> <li>○ ustekinumab</li> <li>○ etanercept</li> </ul>
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežítie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšenie PASI</b> (z angl. psoriasis area severity index) index závažnosti plochy psoriázy</li> </ul>

<sup>5</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>6</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>7</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> <li>• <b>DLQI</b> (z angl. dermatology life quality index) dotazník pre kožné ochorenia</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <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> Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study 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	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

<sup>7</sup> [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.

## 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 a odporúčania UpToDate.
- Hodnotenie NIHO č. 1/2022.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>8</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 03.09.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 17.09.2024. 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>8</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 prekrývajúcimi sa šupinkami. Sú lokalizované najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluetálnej ryhe a na extenzorovej strane laktov a kolien. Ložiská môžu byť asymptomatické, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože.

Psoriáza je relatívne bežné ochorenie. Trpí ním 0,5 – 11,4 % dospeljej populácie. 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 novej 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 - 4x 0 - 6. Následne sa body pre každú oblasť zrátajú a vynásobia koeficientom danej oblasti (hlava a krk 0,1, horné končatiny 0,2, trup 0,3, dolné končatiny 0,4). Súčtom týchto 4 hodnôt sa získa celkové skóre PASI.
- DLQI (z angl. Dermatology Life Quality Index, index dermatologickej kvality života) (0 – 30 bodov) Je dotazník 10 otázok, ktoré sa dotýkajú dosahu kožného ochorenia na kvalitu života pacienta.

### 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 (ADA), etanercept (vyhradený na ťažkú formu, ETA), infliximab (vyhradený na ťažkú formu), certolizumab (1. línia u tehotných), inhibítor IL-23 guselkumab (GUS), IL-23/ IL-12 ustekinumab (UST) a IL-17 bimekizumab (BIM). 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 (BRO) a inhibítorom IL-23 rizankizumab (RIZ) 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. línie liečby.

Na základe prieskumu o manažmente liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy z analýzy Pharm-In je najčastejšia liečba 2. línie (1. línia BL) ADA a následne GUS. V tabuľke nižšie uvádzame rozdelenie systematickej liečby v 2. línii (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Podiel biologickej a inej systémovej liečby v 2. línii (1. línii biologickej liečby)

Liečivo	Podiel
Adalimumab	51,93 %
Guselkumab	21,04 %
Etanercept	13,23 %
Ustekinumab	12,14 %
Infliximab	1,02 %
Apremilast	0,51 %
Certolizumab pegol	0,14 %

Zdroj: [3]

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Kyntheum je liek, ktorý obsahuje liečivo brodalumab. Brodalumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje IL-17. Bola zaznamenaná zvýšená koncentrácia cytokínov rodiny IL-17 v psoriatických ložiskách. Podanie brodalumabu znižuje koncentráciu IL-17 v psoriatických ložiskách, čím môže prispievať k zlepšeniu stavu pacienta [4].

Odporúčaná dávka Kyntheum je 210 mg podaná subkutánnou injekciou v 0., 1. a 2. týždni, po čom nasleduje dávka 210 mg každé 2 týždne [3, 4].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Kyntheum bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 17.07.2017 [5]. Liek nemá orphan dezignáciu – liek nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia. Podľa SPC je liek Kyntheum indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu.

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

Liek Kyntheum je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný na základe konania ID:18469 v nasledovnej indikácii:

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

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie sol inj 2x1,5 ml / 210 mg (striek.inj.napl.sk.) vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti úhrade zo zoznamu kategorizovaných liekov zo 09/2024 vo výške 912,92 €.

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**Za relevantné komparátory považujeme liečby 1. línie BL:**

- ADA
- GUS
- BIM
- ETA
- UST

ADA a GUS predstavujú najužívanejšie liečby 1. línie BL (spolu podiel 73 %). Tento záver podporujú aj dáta o spotrebe liekov z účtu poistenca z NCZI<sup>9</sup> pre rok 2023. V prieskume od spoločnosti Pharm-In ešte nie je započítaný BIM. Podľa dát NCZI je užívanie BIM približne na úrovni ETA a UST, avšak jedná sa o novú možnosť liečby (v ZKL od 01.05.2023) a dá sa očakávať zvýšenie podielu BIM v najbližších rokoch. Podľa analýzy Pharm In mali ETA a UST zastúpenie nad 10 %. Nie je isté, či sa podiel ETA a UST v roku 2024 neznižil a či sa v nasledujúcich rokoch ešte nezniží. Na základe zastúpenia z analýzy Pharm In však ešte stále považujeme ETA a UST ako komparátor.

<sup>9</sup> Národné centrum zdravotníckych informácií

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

**Ostatné liečby 1. línie BL (infiximab a certolizumab) a apemilast.** Tieto liečby majú nízke zastúpenie v 1. línii BL.



## 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. Nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli dve verejné sieťové meta-analýzy (NMA, z angl. Network Meta-Analysis), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO a ktoré uviedol DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER). Obe NMA sa venovali účinnosti systémovej liečby u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou.

DR v žiadosti dokazuje podobnú účinnosť BRO voči BIM pomocou NMA vypracovanou kolektívom Sbidian et. al. z 04/2021 [6, NMA 1].

Ako dôkazy o podobnej, alebo lepšej účinnosti voči ostatným komparátorm DR používa staršiu NMA vypracovanú kolektívom Sawyer et al. z 08/2019 [7, NMA 2]. Údaje z NMA 2 zároveň vstupujú do modelu.

#### Čas analýzy dát

Všetky zaradené štúdie v oboch NMA dosiahli čas sledovania pacientov na primárnu analýzu. Zaradené štúdie majú relatívne krátke sledovanie do primárnej analýzy účinnosti (8 – 24 týždňov).

NMA 1 je priebežne aktualizovaná NMA. Identifikovali sme novšie výsledky pre NMA 1 z 07/2023 [8]. Nižšie pre NMA 1 reportujeme len najnovšie výsledky.

### 4.2. Výsledky účinnosti

#### 4.2.1 Mortalita (D0001)

DR nedodal dôkazy o účinku BRO voči komparátorm na mortalitu.

## 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

### Odpoveď PASI

Údaje pre ukazovateľ odpovede PASI uvádzame z NMA 1 (Obrázok 1, Obrázok 2) a NMA 2 (Obrázok 3, Obrázok 4). Z NMA 1 sú uvedené výsledky vo forme relatívneho rizika (RR, z angl. Relative Risk). Z NMA 2 sú dostupné aj výsledky o podieloch pacientov podľa dosiahnutej odpovede PASI.

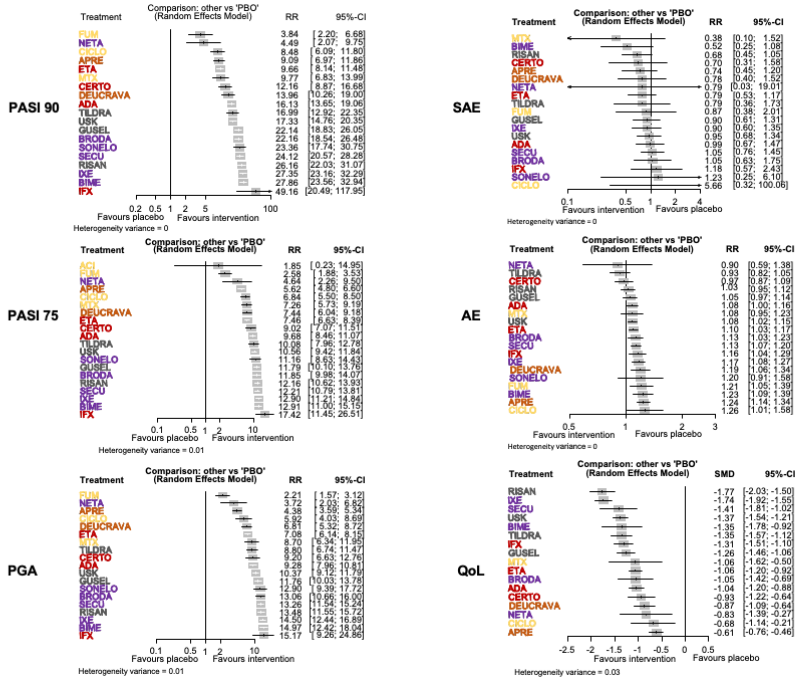
Obrázok 1 Porovnanie účinnosti a bezpečnosti systémových liečob z NMA 1.

Number of participants (studies)	1693 (6)	1730 (4)	5775 (7)	3078 (10)	8459 (20)	313 (1)	4722 (5)	4467 (7)	11342 (16)	2217 (3)	5440 (11)	2173 (4)	1323 (5)	218 (2)	8464 (14)	4362 (9)	127 (1)	213 (1)	1130 (2)	-		
1693 (6)	<b>IFX</b> 1.76 (0.73, 4.28)	2.28 (0.81, 6.37)	1.31 (0.57, 2.98)	1.72 (0.74, 3.99)	1.12 (0.51, 2.47)	0.96 (0.17, 5.55)	1.12 (0.46, 2.71)	1.32 (0.58, 2.98)	1.24 (0.56, 2.74)	1.49 (0.52, 2.7)	1.19 (0.52, 2.7)	1.51 (0.56, 4.02)	1.69 (0.65, 14.66)	3.09 (0.67, 3.96)	1.5 (0.67, 3.81)	1.6 (0.67, 3.81)	0.21 (0.01, 4.02)	1.5 (0.06, 39.18)	1.35 (0.45, 4.06)	1.18 (0.57, 2.43)	24 per 1000 (11 to 49)	
2473 (5)	<b>BIME</b> 1.76 (0.73, 4.28)	1.02 (0.25, 4.31)	1.31 (0.33, 1.71)	1.72 (0.23, 1.07)	1.12 (0.07, 2.44)	0.96 (0.2, 1.18)	1.12 (0.26, 1.29)	1.32 (0.23, 1.91)	1.24 (0.24, 1.11)	1.49 (0.25, 1.78)	1.19 (0.25, 2.22)	1.51 (0.29, 6.4)	1.69 (0.29, 1.5)	3.09 (0.29, 1.5)	1.5 (0.29, 1.5)	1.6 (0.29, 1.5)	0.21 (0.0, 1.77)	1.5 (0.03, 17.24)	1.35 (0.2, 1.8)	1.18 (0.25, 1.08)	10 per 1000 (5 to 22)	
5875 (8)	1.8 (0.74, 4.36)	1.02 (0.25, 4.31)	1.31 (0.33, 1.71)	1.72 (0.23, 1.07)	1.12 (0.07, 2.44)	0.96 (0.2, 1.18)	1.12 (0.26, 1.29)	1.32 (0.23, 1.91)	1.24 (0.24, 1.11)	1.49 (0.25, 1.78)	1.19 (0.25, 2.22)	1.51 (0.29, 6.4)	1.69 (0.29, 1.5)	3.09 (0.29, 1.5)	1.5 (0.29, 1.5)	1.6 (0.29, 1.5)	0.21 (0.0, 1.77)	1.5 (0.03, 17.24)	1.35 (0.2, 1.8)	1.18 (0.25, 1.08)	18 per 1000 (12 to 27)	
3078 (10)	1.88 (0.77, 4.55)	1.06 (0.25, 4.31)	1.05 (0.34, 1.17)	1.05 (0.34, 1.17)	0.65 (0.11, 2.5)	0.56 (0.11, 2.5)	0.65 (0.11, 2.5)	0.76 (0.11, 2.5)	0.87 (0.11, 2.5)	0.69 (0.11, 2.5)	0.88 (0.11, 2.5)	0.98 (0.11, 2.5)	1.79 (0.11, 2.5)	0.87 (0.11, 2.5)	0.93 (0.11, 2.5)	0.7 (0.11, 2.5)	0.93 (0.11, 2.5)	0.87 (0.11, 2.5)	0.78 (0.11, 2.5)	0.68 (0.11, 2.5)	14 per 1000 (9 to 21)	
9202(21)	2.04 (0.84, 4.94)	1.15 (0.48, 1.23)	1.13 (0.48, 1.23)	1.08 (0.39, 1.19)	1.08 (0.39, 1.19)	0.85 (0.17, 4.3)	1.0 (0.55, 1.79)	1.1 (0.82, 1.69)	1.13 (0.75, 1.62)	1.33 (0.58, 3.07)	1.06 (0.66, 1.69)	1.34 (0.63, 3.61)	1.51 (0.68, 11.21)	2.75 (0.83, 2.15)	1.33 (0.8, 2.55)	1.42 (0.01, 3.34)	0.19 (0.0, 3.34)	1.34 (0.05, 32.75)	1.21 (0.05, 32.75)	1.05 (0.49, 2.94)	25 per 1000 (15 to 29)	
313 (1)	2.1 (0.84, 5.24)	1.19 (0.94, 1.51)	1.17 (0.92, 1.43)	1.12 (0.98, 1.43)	1.03 (0.82, 1.29)	1.03 (0.82, 1.29)	1.17 (0.22, 6.25)	1.17 (0.27, 7.06)	1.29 (0.25, 6.59)	1.56 (0.26, 9.24)	1.24 (0.26, 6.42)	1.57 (0.28, 8.9)	1.76 (0.29, 10.62)	3.23 (0.39, 26.62)	1.56 (0.3, 8.1)	1.67 (0.31, 8.88)	0.22 (0.01, 5.82)	1.56 (0.04, 55.13)	1.41 (0.23, 8.55)	1.23 (0.23, 8.55)	25 per 1000 (15 to 122)	
4722 (5)	2.22 (0.91, 5.4)	1.26 (1.12, 1.41)	1.23 (1.09, 1.4)	1.18 (1.04, 1.34)	1.09 (0.98, 1.21)	1.05 (0.82, 1.35)	1.05 (0.82, 1.35)	1.11 (0.63, 2.2)	1.11 (0.63, 2.2)	1.33 (0.53, 3.38)	1.06 (0.56, 2.01)	1.35 (0.58, 3.11)	1.51 (0.64, 11.97)	2.76 (0.71, 2.53)	1.34 (0.71, 2.53)	1.43 (0.71, 2.89)	0.19 (0.01, 3.44)	1.34 (0.05, 33.65)	1.21 (0.45, 3.2)	1.05 (0.63, 1.75)	25 per 1000 (13 to 35)	
4467 (7)	2.22 (0.92, 5.38)	1.26 (1.16, 1.37)	1.23 (1.15, 1.33)	1.18 (1.07, 1.3)	1.09 (1.02, 1.16)	1.05 (0.89, 1.12)	1.05 (0.89, 1.12)	1.11 (0.59, 1.49)	1.11 (0.48, 2.67)	1.33 (0.56, 1.45)	1.06 (0.53, 2.46)	1.35 (0.57, 9.72)	1.51 (0.62, 3.15)	2.76 (0.68, 1.9)	1.34 (0.66, 2.25)	1.43 (0.62, 2.25)	0.19 (0.01, 2.87)	1.34 (0.05, 28.09)	1.21 (0.41, 2.56)	1.05 (0.61, 1.31)	18 per 1000 (12 to 26)	
11063 (16)	2.84 (1.17, 6.87)	1.61 (1.49, 1.74)	1.58 (1.45, 1.72)	1.51 (1.38, 1.66)	1.39 (1.31, 1.47)	1.28 (1.07, 1.7)	1.28 (1.17, 1.4)	1.28 (1.18, 1.38)	1.21 (0.92, 2.79)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	1.21 (0.96, 2.57)	19 per 1000 (14 to 27)
2217 (3)	2.89 (1.16, 7.2)	1.64 (1.27, 2.11)	1.61 (1.26, 2.11)	1.54 (1.19, 2.0)	1.42 (1.11, 1.82)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	1.37 (1.02, 1.67)	16 per 1000 (10 to 35)
5476 (11)	3.05 (1.26, 7.4)	1.73 (1.58, 1.89)	1.73 (1.54, 1.87)	1.62 (1.47, 1.79)	1.5 (1.38, 1.62)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	1.45 (1.14, 1.84)	20 per 1000 (13 to 29)
2173 (4)	3.52 (1.4, 8.7)	2.0 (1.46, 2.73)	1.96 (1.44, 2.67)	1.87 (1.37, 2.57)	1.73 (1.27, 2.35)	1.59 (1.14, 2.45)	1.59 (1.15, 2.18)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	1.59 (1.16, 2.16)	16 per 1000 (8 to 30)
1323 (5)	4.04 (1.6, 10.19)	2.29 (1.7, 3.08)	2.25 (1.68, 3.02)	2.15 (1.59, 2.92)	1.92 (1.48, 2.66)	1.82 (1.33, 2.48)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	1.82 (1.35, 2.45)	14 per 1000 (6 to 32)
486 (6)	5.03 (1.96, 12.7)	2.85 (2.05, 4.0)	2.85 (1.99, 3.93)	2.85 (1.92, 3.72)	2.85 (1.76, 3.45)	2.85 (1.6, 3.58)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	2.85 (1.62, 3.18)	8 per 1000 (2 to 30)
10021 (18)	5.09 (2.1, 12.33)	2.88 (2.55, 3.26)	2.83 (2.54, 3.15)	2.71 (2.37, 3.09)	2.5 (2.23, 2.79)	2.42 (1.88, 3.11)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	2.29 (1.99, 2.64)	16 per 1000 (11 to 23)
3949 (8)	5.41 (2.18, 13.44)	3.06 (2.36, 3.98)	3.01 (2.32, 3.89)	2.88 (2.21, 3.75)	2.65 (2.05, 3.43)	2.57 (1.83, 3.41)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	2.44 (1.86, 3.19)	15 per 1000 (9 to 24)
322 (3)	5.8 (2.29, 14.7)	3.29 (2.39, 4.51)	3.22 (2.36, 4.41)	3.09 (2.25, 4.23)	2.84 (2.08, 3.89)	2.75 (1.87, 4.05)	2.61 (1.89, 3.41)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	2.61 (1.91, 3.57)	113 per 1000 (6 to 1000)
333 (2)	10.95 (3.4, 35.27)	6.21 (2.81, 13.73)	6.09 (2.76, 13.47)	5.83 (2.63, 12.9)	5.37 (2.43, 11.86)	5.2 (2.28, 11.85)	4.94 (2.23, 10.94)	4.93 (2.23, 10.9)	3.86 (1.75, 8.53)	3.79 (1.66, 8.62)	3.59 (1.63, 7.95)	3.11 (1.35, 7.17)	2.71 (1.17, 6.26)	2.18 (0.93, 5.12)	2.03 (0.97, 4.77)	1.89 (0.89, 4.6)	1.89 (0.81, 4.39)	1.89 (0.81, 4.39)	1.89 (0.81, 4.39)	1.89 (0.81, 4.39)	1.89 (0.81, 4.39)	16 per 1000 (11 to 380)
1190 (3)	12.81 (4.55, 36.09)	7.26 (4.08, 12.93)	7.13 (4.0, 12.68)	6.82 (3.82, 12.15)	6.28 (3.54, 11.17)	6.09 (3.23, 10.32)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	5.77 (3.26, 10.26)	17 per 1000 (8 to 40)
	49.16 (26.49, 117.96)	27.86 (23.56, 32.94)	27.35 (23.16, 32.29)	26.16 (22.03, 31.07)	24.12 (20.57, 28.28)	23.36 (17.74, 30.75)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	22.16 (18.54, 26.48)	20 per 1000
	934 per 1000 (389 to 1000)	529 per 1000 (448 to 626)	520 per 1000 (440 to 614)	497 per 1000 (419 to 596)	458 per 1000 (391 to 537)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	421 per 1000 (337 to 503)	Anticipated absolute effects

V hornej časti je porovnanie intervencií v ukazovateli závažných nežiaducich udalostí a v nižšej časti porovnanie v dosiahnutí PASI 90. Hodnoty RR vyššie ako 1 v nižšej časti a nižšie ako 1 v hornej časti indikujú lepšiu účinnosť, alebo bezpečnosť liečby vľavo. Štatisticky významné výsledky sú vyznačené boldom. Úroveň dôkazu je označená farbou (vysoká – zelená, stredná – modrá, nízka – žltá a veľmi nízka – červená).

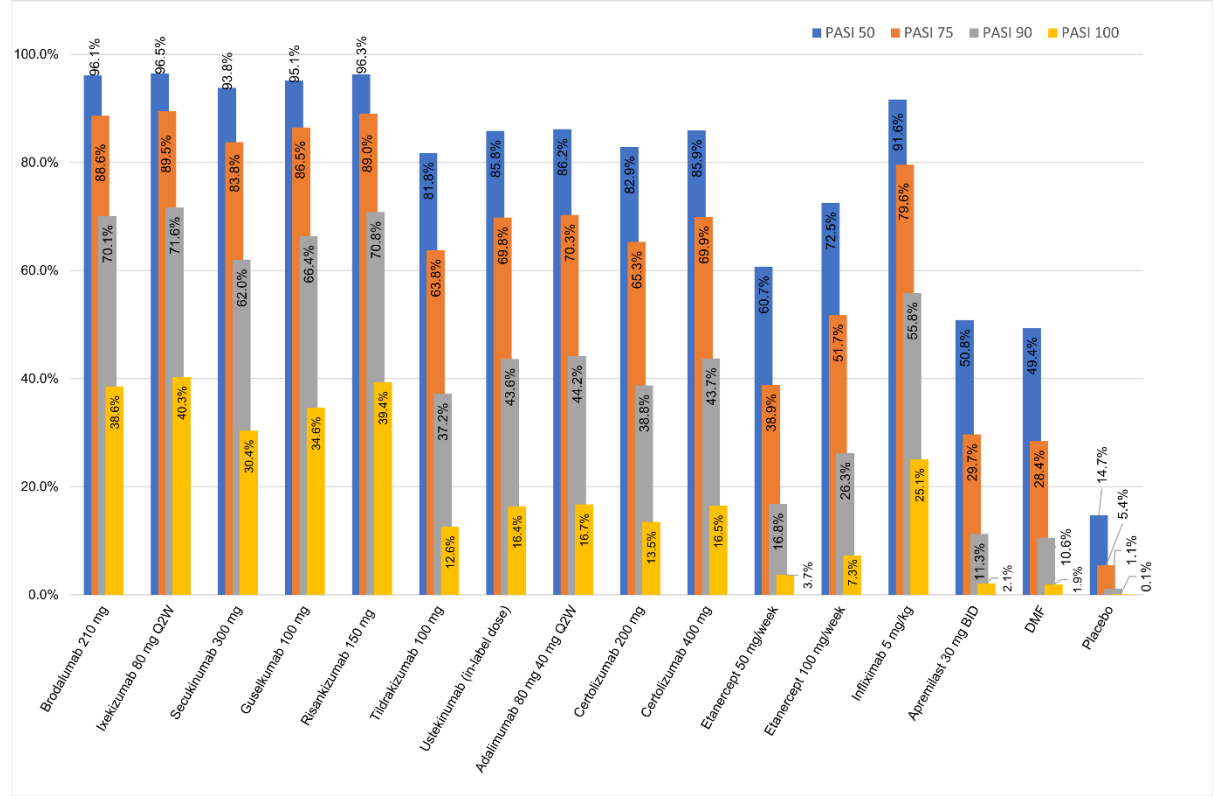
[NMA 1, 8]

Obrázok 2 Výsledky účinnosti a bezpečnosti pre každú intervenciu voči placebo z NMA 1.



[NMA 1, 8]

Obrázok 3 Podiel pacientov dosahujúcich aspoň danú hodnotu PASI podľa liečby z NMA 2.



[NMA 2, 7]



Obrázok 5 Porovnanie účinnosti systémových liečob na kvalitu života a hodnotu PGA<sup>10</sup> z NMA1.

		Quality of life																			
BIME	0.39 (-0.08, 0.86)	-0.04 (-0.52, 0.44)	0.42 (-0.09, 0.92)	0.07 (-0.52, 0.65)	-0.29 (-0.86, 0.27)	-	-0.09 (-0.54, 0.36)	0.03 (-0.43, 0.49)	-0.41 (-0.93, 0.10)	0.31 (-0.71, 0.09)	-0.00 (-0.49, 0.49)	-0.29 (-0.99, 0.42)	-0.29 (-0.74, 0.16)	-0.48 (-0.97, 0.00)	-0.67 (-1.31, 0.04)	-0.74 (-1.19, 0.28)	-0.52 (-1.22, 0.19)	-	-1.35 (-1.78, 0.92)		
103 (0.85, 1.26)	IXE	-0.43 (-0.70, 0.15)	0.03 (-0.30, 0.36)	-0.32 (-0.76, 0.12)	-0.68 (-1.09, 0.27)	-	-0.48 (-0.75, 0.21)	-0.36 (-0.61, 0.11)	-0.80 (-1.15, 0.46)	-0.70 (-0.94, 0.45)	-0.39 (-0.68, 0.10)	-0.67 (-1.27, 0.08)	-0.68 (-0.88, 0.48)	-0.87 (-1.16, 0.58)	-1.06 (-1.56, 0.56)	-1.13 (-1.36, 0.89)	-0.90 (-1.49, 0.31)	-	-1.74 (-1.92, 1.55)		
0.99 (0.59, 1.66)	IFX	0.46 (-0.12, 0.79)	0.11 (-0.34, 0.55)	-0.26 (-0.67, 0.16)	-0.71 (-1.17, 0.26)	-	-0.05 (-0.34, 0.23)	0.07 (-0.20, 0.33)	-0.38 (-0.73, 0.02)	-0.27 (-0.53, 0.01)	0.04 (-0.27, 0.34)	-0.25 (-0.85, 0.35)	-0.44 (-0.74, 0.14)	-0.63 (-1.14, 0.12)	-0.70 (-0.95, 0.45)	-0.48 (-1.07, 0.12)	-	-	-1.31 (-1.51, 1.10)		
1.11 (0.92, 1.35)	RISAN	0.45 (-0.83, 0.13)	-0.71 (-1.17, 0.13)	-	-0.51 (-0.84, 0.17)	-0.39 (-0.66, 0.13)	-0.48 (-0.73, 0.44)	-0.73 (-1.04, 0.42)	-0.42 (-0.77, 0.07)	-0.70 (-1.33, 0.41)	-0.71 (-1.01, 0.55)	-0.90 (-1.25, 0.55)	-1.09 (-1.63, 0.55)	-1.16 (-1.46, 0.85)	-0.93 (-1.55, 0.31)	-	-	-	-1.77 (-2.03, 1.50)		
1.13 (0.96, 1.33)	SECU	0.14 (-0.69, 1.17)	1.02 (0.88, 1.17)	-0.36 (-0.90, 0.18)	-	-0.16 (-0.60, 0.29)	-0.04 (-0.47, 0.39)	-0.48 (-0.97, 0.01)	-0.38 (-0.80, 0.05)	-0.07 (-0.52, 0.39)	-0.35 (-1.04, 0.34)	-0.55 (-1.00, 0.06)	-0.74 (-1.35, 0.09)	-0.81 (-1.23, 0.12)	-0.58 (-1.27, 0.10)	-	-	-	-1.41 (-1.81, 1.02)		
1.15 (0.90, 1.45)	BRODA	0.20 (-0.21, 0.62)	0.32 (-0.08, 0.72)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-1.05 (-1.42, 0.69)		
1.16 (0.83, 1.62)	SOMELO	1.01 (0.71, 1.44)	1.03 (0.77, 1.37)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
1.27 (1.05, 1.55)	GUSEL	0.12 (-0.14, 0.38)	-0.32 (-0.68, 0.03)	-0.22 (-0.42, 0.01)	-0.09 (-0.21, 0.39)	-0.20 (-0.79, 0.40)	-0.20 (-0.44, 0.04)	-0.39 (-0.69, 0.07)	-0.58 (-1.09, 0.40)	-0.65 (-0.90, 0.17)	-0.42 (-1.02, 0.17)	-	-	-	-	-	-	-	-1.26 (-1.46, 1.06)		
1.44 (1.22, 1.71)	USK	0.44 (-0.44, 0.56, 0.11)	-0.34 (-0.56, 0.11)	-0.03 (-0.31, 0.25)	-0.31 (-0.90, 0.27)	-0.10 (-0.41, 0.78)	0.41 (0.04, 0.76)	0.13 (-0.50, 0.45)	0.13 (-0.20, 0.30)	-0.07 (-0.43, 0.29)	-0.26 (-0.81, 0.00)	-0.32 (-0.65, 0.53)	-0.70 (-1.19, 0.20)	-0.54 (-1.13, 0.04)	-	-	-	-	-1.37 (-1.54, 1.21)		
1.63 (1.14, 2.33)	CERTO	0.11 (-0.23, 0.44)	0.11 (0.04, 0.44)	0.13 (-0.50, 0.76)	0.13 (-0.20, 0.30)	-0.07 (-0.43, 0.29)	-0.26 (-0.81, 0.00)	-0.32 (-0.65, 0.53)	-0.70 (-1.19, 0.20)	-0.54 (-1.13, 0.04)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.93 (-1.22, 0.64)		
1.61 (1.35, 1.93)	ADA	0.31 (0.03, 0.59)	0.02 (-0.19, 0.23)	-0.17 (-0.44, 0.10)	0.13 (-0.20, 0.30)	-0.07 (-0.43, 0.29)	-0.26 (-0.81, 0.00)	-0.32 (-0.65, 0.53)	-0.70 (-1.19, 0.20)	-0.54 (-1.13, 0.04)	-	-	-	-	-	-	-	-	-1.04 (-1.20, 0.88)		
1.70 (1.25, 2.31)	TILDRA	-0.29 (-0.89, 0.32)	-0.29 (-0.54, 0.04)	-0.48 (-0.80, 0.16)	-0.67 (-1.19, 0.16)	-0.74 (-1.01, 0.47)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)	-0.51 (-1.12, 0.09)		
1.72 (1.22, 2.42)	MTX	-0.00 (-0.58, 0.58)	-0.20 (-0.80, 0.41)	-0.39 (-1.12, 0.35)	-0.45 (-1.03, 0.13)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)	-0.23 (-0.82, 0.36)		
2.12 (1.73, 2.59)	ETA	-0.19 (-0.45, 0.07)	-0.38 (-0.85, 0.08)	-0.45 (-0.64, 0.26)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)	-0.23 (-0.80, 0.35)		
2.20 (1.23, 2.98)	DEUCKAVA	-0.19 (-0.70, 0.32)	-0.26 (-0.49, 0.03)	-0.03 (-0.64, 0.57)	-0.87 (-1.09, 0.64)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.87 (-1.09, 0.64)		
2.53 (1.67, 3.82)	CICLO	-0.07 (-0.53, 0.40)	0.16 (-0.57, 0.89)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.68 (-1.14, 0.21)		
3.42 (2.62, 4.46)	APRE	1.35 (0.91, 1.92)	1.56 (1.29, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)	1.35 (0.91, 1.92)		
4.02 (2.13, 7.58)	NETA	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)	0.22 (-0.36, 0.80)		
6.76 (4.57, 10.00)	FUM	1.98 (1.60, 2.34)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)	1.68 (0.84, 3.38)		
14.97 (12.44, 18.04)	PBO	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)	8.70 (7.08, 10.32)		

V hornej časti je porovnanie intervencií v ukazovateli kvality života pacienta a v nižšej časti porovnanie v zlepšení PGA. Hodnoty RR vyššie ako 1 v nižšej časti a nižšie ako 0 v hornej časti indikujú lepšiu účinnosť liečby vľavo. Štatisticky významné výsledky sú vyznačené sivou farbou.

[NMA 1, 8]

### 4.3. Nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť BRO voči komparátorom sme vyhodnotili na základe porovnania výskytu nežiaducich udalostí a závažných nežiaducich udalostí (Obrázok 1) z NMA 1.

<sup>10</sup> globálne hodnotenie lekára, z angl. Physician Global Assessment

## 4.4. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky porovnania bezpečnosti pre akékoľvek nežiaduce udalosti sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 6). Obrázok 1 znázorňuje porovnanie výskytu závažných nežiaducich udalostí.

Obrázok 6 Porovnanie účinnosti a bezpečnosti systémových liečob z NMA1.

IPX	0.99	0.94	1.02	1.12	1.03	1.11	0.96	1.07	1.25	1.07	1.19	0.97	1.05	1.07	0.92	0.93	1.28	0.96	1.16			
1.35	(0.87, 1.12)	(0.8, 1.11)	(0.9, 1.15)	(0.98, 1.29)	(0.89, 1.18)	(0.96, 1.26)	(0.72, 1.29)	(0.95, 1.2)	(1.06, 1.46)	(0.94, 1.27)	(1.02, 1.39)	(0.83, 1.14)	(0.94, 1.18)	(0.9, 1.27)	(0.72, 1.17)	(0.82, 1.07)	-	-	(0.8, 1.14)	(1.04, 1.39)		
1.35	<b>IXE</b>	0.95	1.03	1.14	1.04	1.11	0.98	1.08	1.08	1.22	1.08	1.2	0.98	1.07	1.08	0.93	1.3	-	-	0.97	1.17	
1.35	1.0	1.06	1.09	1.12	1.09	1.17	1.03	1.14	1.33	1.14	1.26	1.03	1.12	1.14	0.98	1.0	1.37	-	-	1.02	1.23	
1.43	1.06	1.06	1.06	1.11	1.01	1.08	0.94	1.04	1.22	1.05	1.16	1.06	1.03	1.05	0.9	0.92	1.26	-	-	0.85	1.13	
1.43	1.06	1.06	1.06	1.11	1.01	1.08	0.94	1.04	1.22	1.05	1.16	1.06	1.03	1.05	0.9	0.92	1.26	-	-	0.85	1.13	
1.43	1.06	1.06	1.06	1.11	1.01	1.08	0.94	1.04	1.22	1.05	1.16	1.06	1.03	1.05	0.9	0.92	1.26	-	-	0.85	1.13	
1.47	1.09	1.09	1.03	1.03	1.07	0.94	1.04	1.22	1.04	1.16	0.95	1.03	1.04	0.89	0.91	1.25	-	-	0.93	1.13		
1.47	1.09	1.09	1.03	1.03	1.07	0.94	1.04	1.22	1.04	1.16	0.95	1.03	1.04	0.89	0.91	1.25	-	-	0.93	1.13		
1.47	1.09	1.09	1.03	1.03	1.07	0.94	1.04	1.22	1.04	1.16	0.95	1.03	1.04	0.89	0.91	1.25	-	-	0.93	1.13		
1.48	1.09	1.09	1.04	1.03	1.0	0.98	0.88	0.97	1.14	0.97	1.08	0.88	0.96	0.97	0.83	0.85	1.17	-	-	0.87	1.05	
1.48	1.09	1.09	1.04	1.03	1.0	0.98	0.88	0.97	1.14	0.97	1.08	0.88	0.96	0.97	0.83	0.85	1.17	-	-	0.87	1.05	
1.48	1.09	1.09	1.04	1.03	1.0	0.98	0.88	0.97	1.14	0.97	1.08	0.88	0.96	0.97	0.83	0.85	1.17	-	-	0.87	1.05	
1.56	1.16	1.16	1.09	1.09	1.06	1.06	1.11	1.3	1.11	1.23	1.01	1.09	1.11	0.95	0.97	1.33	-	-	0.99	1.2		
1.56	1.16	1.16	1.09	1.09	1.06	1.06	1.11	1.3	1.11	1.23	1.01	1.09	1.11	0.95	0.97	1.33	-	-	0.99	1.2		
1.56	1.16	1.16	1.09	1.09	1.06	1.06	1.11	1.3	1.11	1.23	1.01	1.09	1.11	0.95	0.97	1.33	-	-	0.99	1.2		
1.65	1.22	1.22	1.16	1.15	1.12	1.12	1.06	1.17	1.0	1.11	0.91	0.99	1.0	0.86	0.88	1.2	-	-	0.9	1.08		
1.65	1.22	1.22	1.16	1.15	1.12	1.12	1.06	1.17	1.0	1.11	0.91	0.99	1.0	0.86	0.88	1.2	-	-	0.9	1.08		
1.65	1.22	1.22	1.16	1.15	1.12	1.12	1.06	1.17	1.0	1.11	0.91	0.99	1.0	0.86	0.88	1.2	-	-	0.9	1.08		
1.73	1.28	1.28	1.21	1.21	1.18	1.17	1.11	1.11	1.05	0.86	0.95	0.78	0.84	0.86	0.73	1.03	-	-	0.77	0.93		
1.73	1.28	1.28	1.21	1.21	1.18	1.17	1.11	1.11	1.05	0.86	0.95	0.78	0.84	0.86	0.73	1.03	-	-	0.77	0.93		
1.73	1.28	1.28	1.21	1.21	1.18	1.17	1.11	1.11	1.05	0.86	0.95	0.78	0.84	0.86	0.73	1.03	-	-	0.77	0.93		
1.8	1.33	1.33	1.26	1.22	1.22	1.15	1.09	1.04	1.11	0.91	0.98	1.0	0.85	0.87	1.2	-	-	-	1.08	1.28		
1.8	1.33	1.33	1.26	1.22	1.22	1.15	1.09	1.04	1.11	0.91	0.98	1.0	0.85	0.87	1.2	-	-	-	1.08	1.28		
1.8	1.33	1.33	1.26	1.22	1.22	1.15	1.09	1.04	1.11	0.91	0.98	1.0	0.85	0.87	1.2	-	-	-	1.08	1.28		
1.93	1.43	1.43	1.35	1.35	1.31	1.24	1.17	1.12	1.07	0.82	0.89	0.9	0.77	0.79	1.08	-	-	-	0.81	0.97		
1.93	1.43	1.43	1.35	1.35	1.31	1.24	1.17	1.12	1.07	0.82	0.89	0.9	0.77	0.79	1.08	-	-	-	0.81	0.97		
1.93	1.43	1.43	1.35	1.35	1.31	1.24	1.17	1.12	1.07	0.82	0.89	0.9	0.77	0.79	1.08	-	-	-	0.81	0.97		
2.34	1.73	1.73	1.64	1.63	1.59	1.58	1.5	1.42	1.35	1.3	1.21	0.94	0.96	1.32	-	-	-	-	0.67	0.97		
2.34	1.73	1.73	1.64	1.63	1.59	1.58	1.5	1.42	1.35	1.3	1.21	0.94	0.96	1.32	-	-	-	-	0.67	0.97		
2.34	1.73	1.73	1.64	1.63	1.59	1.58	1.5	1.42	1.35	1.3	1.21	0.94	0.96	1.32	-	-	-	-	0.67	0.97		
2.34	1.73	1.73	1.64	1.63	1.59	1.58	1.5	1.42	1.35	1.3	1.21	0.94	0.96	1.32	-	-	-	-	0.67	0.97		
2.4	1.78	1.78	1.68	1.68	1.63	1.62	1.54	1.46	1.39	1.33	1.24	1.03	1.03	0.85	0.87	1.2	-	-	0.89	1.08		
2.4	1.78	1.78	1.68	1.68	1.63	1.62	1.54	1.46	1.39	1.33	1.24	1.03	1.03	0.85	0.87	1.2	-	-	0.89	1.08		
2.4	1.78	1.78	1.68	1.68	1.63	1.62	1.54	1.46	1.39	1.33	1.24	1.03	1.03	0.85	0.87	1.2	-	-	0.89	1.08		
2.55	1.89	1.89	1.79	1.78	1.73	1.73	1.63	1.55	1.48	1.42	1.32	1.09	1.09	1.06	1.02	1.4	-	-	1.05	1.26		
2.55	1.89	1.89	1.79	1.78	1.73	1.73	1.63	1.55	1.48	1.42	1.32	1.09	1.09	1.06	1.02	1.4	-	-	1.05	1.26		
2.55	1.89	1.89	1.79	1.78	1.73	1.73	1.63	1.55	1.48	1.42	1.32	1.09	1.09	1.06	1.02	1.4	-	-	1.05	1.26		
3.1	2.29	2.3	2.17	2.16	2.11	2.1	1.98	1.88	1.79	1.72	1.6	1.32	1.33	1.29	1.22	1.37	-	-	1.03	1.24		
3.1	2.29	2.3	2.17	2.16	2.11	2.1	1.98	1.88	1.79	1.72	1.6	1.32	1.33	1.29	1.22	1.37	-	-	1.03	1.24		
3.1	2.29	2.3	2.17	2.16	2.11	2.1	1.98	1.88	1.79	1.72	1.6	1.32	1.33	1.29	1.22	1.37	-	-	1.03	1.24		
3.6	2.78	2.78	2.63	2.62	2.56	2.54	2.41	2.28	2.17	2.09	1.94	1.61	1.61	1.57	1.47	1.21	-	-	0.75	0.9		
3.6	2.78	2.78	2.63	2.62	2.56	2.54	2.41	2.28	2.17	2.09	1.94	1.61	1.61	1.57	1.47	1.21	-	-	0.75	0.9		
3.6	2.78	2.78	2.63	2.62	2.56	2.54	2.41	2.28	2.17	2.09	1.94	1.61	1.61	1.57	1.47	1.21	-	-	0.75	0.9		
9.44	6.99 (0.86, 56.82)	6.99	6.61	6.59	6.42	6.39	6.04	5.72	5.46	5.24	4.88	4.03	4.04	3.93	3.7	3.05	2.51 (0.28, 112.79)	-	-	0.72 (0.09, 1.12)	1.21	
9.44	6.99 (0.86, 56.82)	6.99	6.61	6.59	6.42	6.39	6.04	5.72	5.46	5.24	4.88	4.03	4.04	3.93	3.7	3.05	2.51 (0.28, 112.79)	-	-	0.72 (0.09, 1.12)	1.21	
9.44	6.99 (0.86, 56.82)	6.99	6.61	6.59	6.42	6.39	6.04	5.72	5.46	5.24	4.88	4.03	4.04	3.93	3.7	3.05	2.51 (0.28, 112.79)	-	-	0.72 (0.09, 1.12)	1.21	
6.76	5.0	5.0	4.73	4.72	4.6	4.57	4.3	4.1	3.91	3.75	3.5	2.89	2.89	2.81	2.18	1.8	0.72 (0.09, 1.12)	-	-	2.58	1.21	
6.76	5.0	5.0	4.73	4.72	4.6	4.57	4.3	4.1	3.91	3.75	3.5	2.89	2.89	2.81	2.18	1.8	0.72 (0.09, 1.12)	-	-	2.58	1.21	
6.76	5.0	5.0	4.73	4.72	4.6	4.57	4.3	4.1	3.91	3.75	3.5	2.89	2.89	2.81	2.18	1.8	0.72 (0.09, 1.12)	-	-	2.58	1.21	
17.42	12.9	12.9	12.21	12.16	11.85	11.79	11.16	10.56	10.08	9.68	9.02	7.44	7.46	7.26	6.84	5.62	4.62	1.85 (0.23, 11.45)	-	-	2.58	1.21
17.42	12.9	12.9	12.21	12.16	11.85	11.79	11.16	10.56	10.08	9.68	9.02	7.44	7.46	7.26	6.84	5.62	4.62	1.85 (0.23, 11.45)	-	-	2.58	1.21
17.42	12.9	12.9	12.21	12.16	11.85	11.79	11.16	10.56	10.08	9.68	9.02	7.44	7.46	7.26	6.84	5.62	4.62	1.85 (0.23, 11.45)	-	-	2.58	1.21

V hornej časti je porovnanie intervencií v ukazovateli bezpečnosti (nežiaduce udalosti) a v nižšej časti porovnanie v dosiahnutí PASI 75. Hodnoty RR vyššie ako 1 v nižšej časti a nižšie ako 1 v hornej časti indikujú lepšiu účinnosť, alebo bezpečnosť liečby vľavo. Štatisticky významné výsledky sú vyznačené sivou farbou.

[NMA 1, 8]

## Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C002, C004, C007)

Neidentifikovali sme špecifické riziká na zdraví pacienta pri administrácii lieku BRO. Pacient si môže po zaškolení podať BRO subkutánne aj sám.

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### Interná validita

#### NMA 1

NMA 1 považujeme za robustne vykonanú NMA a za dostatočný dôkaz o účinku a bezpečnosti BRO voči komparátorom. Autori posúdili riziko bias zahrnutých štúdií a ako najväčšie riziko uviedli bias súvisiaci so zaslepením štúdií. Až 25 % štúdií malo vy

## **NMA 2**

NMA 2 považujeme za dostatočný dôkaz o účinnosti a bezpečnosti BRO voči komparátorom. Očakávame podobné riziko bias zahrnutých štúdií ako v NMA 1.

Autori vykonali meta-regresiu na odpoveď v ramene placebo aby znížili heterogenitu z rôznej odpovede na placebo. Autori nediskutujú konzistenciu výsledkov.

Autori štúdie deklarovali konflikt vo vzťahu k DR.

Pre zhodnotenie účinnosti BRO preferujeme výsledky NMA 1 na základe:

- Zahrnutia novších výsledkov.
- Zahrnutia väčšieho množstva štúdií.
- Absencie konfliktu záujmu autorov NMA 1.
- Zahrnutie všetkých komparátorov.

## **Externá validita**

Sledované ukazovatele boli sledované v oboch NMA v krátkom časovom intervale (8 – 24 týždňov). NMA tak neponúkajú dlhodobé kontrolované výsledky pre žiadny z ukazovateľov.

Podiel pacientov so stredne závažnou psoriázou k pacientom so závažnou psoriázou môže byť v klinických štúdiách zahrnutých v oboch NMA nadhodnotený, nakoľko sa do štúdií skôr zapoja pacienti v horšom zdravotnom stave.

V oboch NMA boli tiež v štúdiách zahrnutí aj pacienti s rôznym stavom predliečenia systémovou liečbou. Podľa navrhovaného IO by však malo ísť len o pacientov nepredliečených inou biologickou liečbou.

Uvedené limitácie zvyšujú neistotu ohľadom výsledkov NMA a ich aplikovateľnosti na populáciu na Slovensku.

## 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 analýzu užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis) voči komparátoru ADA. Zároveň DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost Minimalisation Analysis) voči komparátorom GUS a BIM. Voči komparátorom UST a ETA DR nepredložil samotné analýzy, avšak v dodanom modeli je možné ich vykonať aj voči týmto komparátorom. V hodnotení NIHO uvádzame výsledky nákladovej užitočnosti len voči ADA. Na základe podobnej, alebo lepšej účinnosti ADA voči UST a ETA a výrazne nižším nákladom ADA za balenie neočakávame iný výsledok nákladovej efektívnosti zahrnutím ETA a UST do CUA.

Nižšie reportujeme vplyv na ICUR z CUA voči ADA a vplyv na inkrementálne náklady z CMA voči GUS. [REDACTED]

BRO dosahuje horšie výsledky účinnosti ako BIM. Použitie analýzy minimalizácie nákladov preto neakceptujeme. Legislatívne kritériá podľa §7 zákona 363/2011 Z.z pri porovnaní s BIM nie sú splnené. Výsledky nákladovej efektívnosti voči ostatným komparátorom uvádzame iba informatívne.

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

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR pre CUA. Časový horizont však nepovažujeme za celoživotný, nakoľko model končí vo veku pacientov 85 rokov a v modeli ostáva nažive ešte približne 30 % pacientov. Pri testovaní výsledkov sme však nezistili významný vplyv na výsledok rozšírením časového horizontu na celoživotný.

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR pre CMA. Upravili sme časový horizont v súlade s dĺžkou časového horizontu v CUA na 40 rokov. 5-ročný časový horizont nepovažujeme za dostatočný pre zachytenie všetkých rozdielov nákladov (hlavne rozdielov v indukčnej fáze a udržiavacej fáze liekov). Tvrdenie DR, že dlhší časový horizont by bol zatažený neistotou ohľadom budúceho vývoja cien jednotlivých liekov, nepovažujeme za opodstatnené. CUA je zatažená rovnakou neistotou, napriek tomu považujeme za potrebné zohľadniť celoživotný časový horizont v oboch analýzach. Nakoľko náklady za indukčnú fázu môžu byť iné a pacienti zotrvávajú dlhodobo na liečbe, považujeme za potrebné zohľadniť dlhší časový horizont. Predĺženie časového horizontu zníži inkrementálne náklady BRO voči GUS o 9,0-tisíc €.

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

**Neakceptujeme** zdroj účinnosti liečob na odpoveď PASI a zdroj ročnej pravdepodobnosti ukončenia liečby. Meníme zdroj účinnosti na NMA 1 a zdroj miery ukončenia liečby podľa alternatívneho scenáru hodnotenia NICE. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- DR ako zdroj účinnosti v CUA používa výsledky z NMA 2. Nakoľko však ide o staršiu NMA z roku 2019, preferujeme zapracovanie údajov z najnovšej verzie NMA 1 z roku 2023. Tieto údaje sme zapracovali cez RR pre PASI 75 a PASI 90 aplikované na podiel pacientov, ktorí dosiahli danú úroveň PASI na liečbe BSC z NMA 2. Pre PASI 50 sme použili hodnotu RR podľa PASI 75 z NMA 1, zníženú o priemerný pokles PASI 50



voči PASI 75 podľa údajov z NMA 2. Pre PASI 100 sme použili hodnotu RR podľa PASI 90 z NMA 1, zvýšenú o priemerný nárast PASI 100 voči PASI 90 podľa údajov z NMA 2. Priemerné hodnoty poklesu, alebo nárastu PASI 50 voči PASI 75, alebo PASI 100 voči PASI 90 sme aplikovali pre zníženie vplyvu náhodných faktorov na túto hodnotu. Táto úvaha je však založená na predpoklade, že liečba neovplyvňuje pomer medzi hodnotami PASI, čo nemusí byť pravdivé. Použitie priemernej hodnoty nárastu, alebo poklesu, alebo hodnôt podľa liečby nemá významný vplyv na veľkosť zmeny. Zmena účinnosti podľa novších výsledkov z NMA 1 zvyšuje ICUR voči ADA o 4,9-tisíc € / QALY.

- DR ako zdroj o ročnej miere ukončenia liečby používa údaje z hodnotenia lieku Tremfya z roku 2018 [9]. Ide o staré údaje (2016), ktoré nie sú dohľadateľné v originálnom zdroji [10]. Preferujeme použiť mieru ukončenia liečby použitú v hodnotení NICE. Komisia v tomto hodnotení akceptovala konštantnú mieru ukončenia liečby pre všetky liečby v hodnote 18,7 % [11, str. 13]. DR nepreukázal, že by BRO mal pozitívny vplyv na ročnú mieru ukončenia liečby oproti komparátorom. Uvedenú zmenu sme aplikovali v CMA aj CUA analýze. Zmena miery ukončenia liečby zvyšuje ICUR voči ADA o 117,8-tisíc € / QALY a inkrementálne náklady voči GUS o 1,4-tisíc €.

### 5.1.3 Populácia

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

### 5.1.4 Klinická účinnosť

#### Celkové prežívanie

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

#### Dosiahnutie odpovede PASI

Okrem výhrad uvedených v časti 5.1.2 **akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ostatných nastaveniach 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

**Neakceptujeme** nastavenie DR. DR nemodeloval pokles kvality života spojený s vekom v CUA. Zapracovali sme túto zmenu podľa metódy Ara et Brazier, 2010 [12]. Zmena zvyšuje ICUR voči ADA o 5,1-tisíc € / QALY.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

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

### 5.1.7 Náklady

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

Okrem výhrad uvedených v časti 5.1.2 ohľadom miery ukončenia liečby **akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ostatných nastaveniach nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### Jednotkové náklady na lieky

**Neakceptujeme** nastavenie DR. BIM, GUS a RIZ majú neverejnú úhradu podľa zmlúv o podmienkach úhrady (MEA, z angl. Managed Entry Agreement). Túto úhradu sme aktualizovali podľa podmienok v MEA. Zmena úhrad za BIM, GUS a RIZ zvyšuje ICUR voči ADA ■■■-tisíc € / QALY a inkrementálne náklady voči GUS o ■■■-tisíc €.

### Náklady na následnú liečbu

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

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahrnul náklady za odpad balení. Nakoľko DR prepočítava náklady za balenia na cyklus považovali sme za potrebné zahrnúť odpad pre liečby BRO a ADA. Pri následnej liečbe sme zapracovanie odpadu nepovažovali za relevantné. Nakoľko balenia v sebe obsahujú viac ako jednu dávku, zapracovali sme náklady za polovicu balenia pre obe liečby upravenú o diskontný faktor. Zahrnutie odpadu za balenia do modelu zvyšuje ICUR o 0,3-tisíc € / QALY.

### Ostatné náklady

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

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

### 5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuliek nižšie (Tabuľka 3, Tabuľka 4), BRO dosahuje ICUR voči ADA na úrovni ■■■-tisíc € / QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ADA je 60,6-tisíc €/QALY). BRO zároveň dosahuje inkrementálne náklady vo výške ■■■-tisíc € voči GUS.

**Aby liek Kyntheum bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.**

Tabuľka 3: Výsledky CUA podľa NIHO

Výsledky	BRO	ADA
Roky života (nediskontované)	30,89	30,89
<b>QALY</b>		
<b>spolu</b>	<b>10,88</b>	<b>10,80</b>
<b>Náklady</b>		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	48 €	44 €
Náklady na monitoring	2 120 €	2 142 €
Náklady spojené so zdravotným stavom	13 266 €	13 705 €
Náklady na nežiaduce udalosti	759 €	775 €
<b>spolu</b>	■■■	■■■
Inkrementálne QALY		0,08
Inkrementálne náklady		■■■
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota - v eur *		40 415 € / QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe CUA, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 4: Výsledky CMA podľa NIHO

	BRO	GUS
<b>Celkové náklady na liek</b>	42 705,96 €	
<b>Rozdiel nákladov</b>	-	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe CMA, ktorý bol dodaný DR

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

Tabuľka 5: 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.
<b>Nízka až mierna</b>	<b>Bez potreby dodatočnej zľavy</b>
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu.** To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu ohľadom neistoty vo výsledku nákladovej efektívnosti uvádzame len ako ilustračnú, voči ostatným komparátorom ako BIM. Voči BIM BRO preukazuje horšiu účinnosť a teda nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Pri aktualizácií údajov o účinnosti boli z NMA 1 dostupné iba hodnoty pre dosiahnutie PASI 75 a PASI 90. Potrebné hodnoty PASI 50 a PASI 100 boli odhadnuté na základe predpokladov aj z NMA 2. Použité hodnoty účinnosti tak predstavujú zdroj neistoty.
- Zdroje hodnôt miery ukončenia liečby považujeme za výrazne neisté, nakoľko sme neidentifikovali kvalitný zdroj pre tieto hodnoty. Nastavenie rovnakej miery ukončenia však považujeme za konzervatívne nastavenie, ktoré znižuje 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

BRO nespĺňa nákladovú efektívnosť voči BIM z dôvodov uvedených v závere hodnotenia. Nižšie uvádzame ilustračné výsledky dopadu na rozpočet pri zmene úhrady BRO podľa ilustračnej úhrady z časti 5. Použitá úhrada vychádzala z porovnania BRO voči ostatným komparátorom okrem BIM – [REDACTED]

**Akceptujeme** DR výpočet vhodných pacientov na liečbu za rok podľa indikačného obmedzenia.

**Akceptujeme** predpokladané zaradenie od 01/2025.

**Neakceptujeme** navrhovanú nahrádzanú liečbu DR. DR nemodeluje BIM ako nahrádzanú liečbu. Zpracovali sme BIM k nahrádzaným liečbam. Odhadovali sme, že BIM bude mať rovnaký podiel na trhu ako GUS v roku 2024. Tento predpoklad je podporovaný údajmi z účtu poisťovne o spotrebe liekov pre rok 2023, kedy už po 1. roku má BIM polovičný podiel voči GUS. Budúci vývoj podielov liečob v 1. línii biologickej liečby považujeme za výrazne neistý.

**Neakceptujeme** odhady o penetrácii BRO. Zpracovaním BIM by sme ponechaním penetrácie BRO na maximálnu hodnotu 16 % modelovali vyšší podiel na trhu BRO ako BIM, čo na základe lepšej účinnosti BIM ako BRO nepovažujeme za realistické. Nastavili sme postupný nástup penetrácie na trh za prvé 3. roky v súlade s metodickou príručkou. Zároveň sme upravili maximálnu penetráciu na trh na 15 %, čím sa prakticky vyrovná predpokladaný podiel na trhu pre BRO, BIM a GUS. Tento predpoklad je výrazne neistý s ohľadom na budúci vývoj podielu na trhu pre tieto lieky.

**Neakceptujeme** mieru prerušenia liečob. Upravujeme ju podľa CUA a CMA (viď. časť 5.1.2).

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

Tabuľka 6: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu BRO v danom období	46	50	53	53	53
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	38	71	101	125
počet pacientov spolu	<b>46</b>	<b>87</b>	<b>124</b>	<b>154</b>	<b>179</b>
náklady na BRO pri požadovanej úhrade ( [REDACTED] €) – hrubý dopad	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
náklady na BRO pri ilustračnej úhrade ( [REDACTED] €) – hrubý dopad	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
náklady na nahrádzanú liečbu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Čistý dopad</b> BRO pri požadovanej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Čistý dopad</b> BRO pri nákladovo efektívnej úhrade	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<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 priania 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)

BRO prináša menšie prínosy na zdraví ako liečba BIM na základe výsledkov NMA. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Zmena indikačného obmedzenia by umožnila lekárom väčší výber biologickej liečby v 1. línii.

#### Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie BRO v 1. línii biologickej liečby 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 BRO, nakoľko intervencia a komparatívna liečba sú lieky podávané zväčša subkutánnou cestou samotným pacientom doma.

### Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Rozhodovať, či je pacient spôsobilý na liečbu BRO 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 BRO k terajším dostupným liečbam lôžiskovej psoriázy.

### Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Liečba BRO sa dá podávať aj samotným pacientom, alebo ošetrovateľom v domácom prostredí. V prípade, že táto možnosť nie je pre pacienta vhodná pacient musí cestovať k odborníkom na podanie, čo môže zamedziť prístup niektorým nemobilným pacientom k liečbe.

### 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 brodalumab (Kyntheum) pre dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL92; 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] DR, Aktualizovaný farmako-ekonomický rozbor. Súčasť podania ID: 28881, 28882. 30.05.2024.
- [4] SPC, Kyntheum. Dostupné 09/2024 na: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_sk.pdf)
- [5] EMA, Kyntheum. Dostupné 09/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>.
- [6] Sbidian, Emilie et al. “Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis.” Cochrane database of systematic reviews 4.4 (2021): CD011535. Print.
- [7] 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.
- [8] Sbidian, Emilie et al. “Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis.” Cochrane Database of Systematic Reviews 12 July 2023. Crossref. Web. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub6>
- [9] Žiadosť o kategorizáciu pre liek Tremfya. ID 13397. 2018. Dostupné 09/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13397>
- [10] Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). Acad Dermatol Venereol. 2016;30(7):1148-1158. doi:10.1111/jdv.13611
- [11] NICE; Technology appraisal guidance Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA511]; Guidance; 2018. Dostupné 09/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511/resources/brodalumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82606774969285>
- [12] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.



## **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 liečiva brodalumab v predmetnej indikácii nekomunikovali. MZ pred hodnotením NIHO komunikovalo s DR v predmetnej indikácii prostredníctvom jednej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.