

Liečivo rizankizumab (Skyrizi) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí neodpovedali, stratili odpoveď alebo sú nevhodní na biologickú liečbu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:
34340, 34341

ATC skupina:
L04AC18

ŠÚKL kód:
2603E, 2604E

Publikované dňa:
27.06.2025

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: ZHL121

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	17
3.5. Registrácia technológie (A0020)	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	18
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	20
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	20
4.2. Výsledky účinnosti	23
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	28
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	34
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	34
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	36
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	37
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	38
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	38
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	39
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	40
7.1. Etická analýza	40
7.2. Organizačné aspekty	41
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	41
8. Zdroje	43
9. Apendix	45
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	45
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	45

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2 Rozdelenie aktivity CD podľa parametrov CDAI a HBI	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií zahrnutých v NMA dodanej DR (okrem štúdií s hodnotenou intervenciou, ich prehľad je v tabuľke vyššie)	22
Tabuľka 5: Čas analýzy dát v jednotlivých štúdiách vstupujúcich do NMA	23
Tabuľka 6: Výsledky priameho porovnania RIZ vs. PLA a UST v indukčnej a udržiavacej fáze liečby	24
Tabuľka 7: Výsledky NMA u BF pacientov v indukčnej a udržiavacej fáze liečby	25
Tabuľka 8: Porovnanie výsledkov bezpečnosti RIZ s relevantnými komparátormi VED, UST a s PLA z predloženej NMA v indukčnej fáze liečby	30

Tabuľka 9: Porovnanie výsledkov bezpečnosti RIZ s relevantnými komparátormi VED, UST a s PLA z predloženej NMA v udržiavacej fáze liečby	31
Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	37
Tabuľka 11: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	37
Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky	39
Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	39

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad relevantných štúdií zahrnutých v NMA pre ukazovateľ CDAI u BF pacientov: a) v indukčnej fáze liečby b) v udržiavacej fáze liečby	22
Obrázok 2 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli MWPC (z angl. Meaningful within-person change, významná zmena u pacienta) hladinu definovanú ako zvýšenie skóre EQ-5D-5L VAS o $\geq 9,2$ bodu oproti východiskovej hodnote pri indukčii.	26
Obrázok 3 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli MWPC (z angl. Meaningful within-person change, významná zmena u pacienta) hladinu definovanú ako zvýšenie skóre FACIT-F o ≥ 9 bodov oproti východiskovej hodnote pri indukčii.	26
Obrázok 4 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď a remisiu podľa IBDQ v 4., 12. a 52. týždni. (A) Odpoveď IBDQ bola definovaná ako zvýšenie celkového skóre IBDQ o ≥ 16 bodov oproti východiskovej hodnote pri indukčii. (B) Remisia IBDQ bola definovaná ako celkové skóre IBDQ ≥ 170 bodov.	27
Obrázok 5 Výsledky v ukazovateli kvality života pacientov meranej dotazníkom IBDQ v štúdií SEQUENCE	28
Obrázok 6 Výsledky štúdií SEQUENCE v ukazovateli bezpečnosť v indukčnej a aj udržiavacej fáze liečby.....	29

Použité skratky

ADA	Adalimumab
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BF	Po zlyhaní biologickej liečby (angl. Biological failure)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
CCF	Po zlyhaní konvenčnej liečby (angl. Conventional care failure)
CD	Crohnova choroba (angl. Crohn's disease)
CDAI	Index aktivity Crohnovej choroby (angl. Crohn's Disease Activity Index)
CE	Označenie európskej zhody (fran. Conformité Européenne)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimization Analysis)
CrI	Interval kredibility (angl. Credible interval)
CSS	Dotazník kvality života zameraný na závažnosť príznakov Crohnovej choroby (angl. The Crohn's symptom severity)
CT	Výpočtová tomografia, počítačová tomografia (angl. Computed Tomography)
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiacia skupina pre NICE (angl. External Assessment Group)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECCO	Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a ulceróznu kolitídu (angl. European Crohn's and Colitis Organisation)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FACIT-F	Funkčné hodnotenie terapie chronického ochorenia – únava (angl. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)

FE	Fixný vplyv (angl. Fixed effect) (Poznámka NIHO: použité pri hodnotení výstupov NMA)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GIT	Gastrointestinálny trakt
GIT	Gastroenterológ (Poznámka NIHO: v súvislosti s preskripčným obmedzením)
HBI	Harvey-Brashaw index
HDP	Hrubý domáci produkt
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IBD	Zápalové ochorenie čriev (angl. inflammatory bowel disease)
IBDQ	Dotazník špecifický pre zápalové ochorenia čriev (angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IF	Indukčná fáza
IgG	Imunoglobulín G
IGRA	Test uvoľňovania interferónu gamma (angl. interferon gamma release assay)
IL	Interleukín
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
IV	Intravenózne
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (angl. Magnetic Resonance Imaging)
MWPC	Významná zmena u pacienta (angl. Meaningful within-person change)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová metaanalýza (angl. Network Meta Analysis)
OLE	Otvorené predĺženie štúdie (angl. open label extension)
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
p.o./PO	Perorálne
p.b.	Percentuálny bod
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RE	Náhodný vplyv (angl. Random effect) (Poznámka NIHO: použité pri hodnotení výstupov NMA)
RIZ	Rizankizumab
s.c./SC	Subkutánne
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SUCRA	Plocha pod kumulatívnym hodnotením (angl. Surface Under the Cumulative Ranking)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
w/t	Týždeň
TBC	Tuberkulóza (angl. tuberculosis)
TNF	Tumor nekrotizujúci faktor (angl. Tumor necrosis factor)
UC	Ulcerózna kolitída (angl. Ulcerous colitis)
UF	Udržiavacia fáza
UST	Ustekinumab
VED	Vedolizumab
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
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 Skyrizi 600 mg a Skyrizi 360 mg v indikácii liečby pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí neodpovedali, stratili odpoveď alebo sú nevhodní na biologickú liečbu, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrad nasledovne:**

- za balenie lieku Skyrizi 600 mg na maximálne ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 2 054 €, a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €

- za balenie lieku Skyrizi 360 mg na maximálne ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 2 054 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Uvedené výšky úhrad považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

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 DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %, respektíve ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zväziť úpravu indikačného obmedzenia:

- **Úprava indikačného obmedzenia (IO) tak, aby nevylučovalo liečbu hodnotenou intervenciou (zmena je podčiarknutá):**

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na inú biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná“.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Crohnova choroba (CD, z angl. Crohn's disease) je chronické zápalové ochorenie (IBD, z angl. inflammatory bowel disease), ktoré sa môže vyskytnúť v akejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu. Charakteristickým znakom CD je vznik fokálnych, (peri)transmurálnych či granulomatózných zápalov, ktoré sprevádzajú symptomatické prejavy najčastejšie vo forme bolesti brucha, krvavej stolice, hnačiek či straty telesnej hmotnosti. Ochorenie postihuje najmä ľudí v produktívnom veku a výrazne im znižuje kvalitu života.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **RIZ** = rizankizumab
- Komparátorom je:
 - **UST** = ustekinumab
 - **VED** = vedolizumab
- Komparátorom nie je liečivo:
 - **UPA** = upadacitinib. Liek Rinvoq s obsahom účinnej látky UPA nepovažujeme za komparátor, hoci v súčasnosti je liek Rinvoq na Slovensku hradený v predmetnej indikácii, pretože v čase podania žiadosti o kategorizáciu RIZ (05/2024) nebolo v konaní kategorizácie lieku UPA vydané právoplatné rozhodnutie (rozhodnutie bolo zverejnené 06/2024). V súlade s Metodickou príručkou MZ v tomto prípade nepovažujeme UPA za relevantný komparátor. **DR poskytnutý klinický dôkaz však preukazuje, že UPA (v dávke 30 mg) je ■■■■■ v hodnotených ukazovateľoch endoskopická odpoveď (indukčná fáza) a klinická remisia (udržiavacia fáza) v porovnaní s RIZ. V prípade považovania UPA za relevantný komparátor by akceptovanie týchto klinických dôkazov mohlo viesť k neuznaniu klinického prínosu RIZ voči UPA.**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- RIZ preukázal prínos voči komparátoru VED v indukčnej fáze liečby pri ukazovateli klinickej remisie. V ostatných analyzovaných ukazovateľoch RIZ nepreukázal prínos voči komparátorom VED a UST. Pre účely tohto hodnotenia RIZ, UST a VED považujeme za podobne klinicky účinné a bezpečné, čo je v súlade s predpokladom DR. Klinickú účinnosť sme hodnotili na základe dodanej sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. Network Meta-Analysis) a randomizovanej klinickej štúdie SEQUENCE.
- V ukazovateli **klinická remisia** podľa indexu aktivity CD (CDAI, z angl. Crohn's Disease Activity Index) <150 preukázal RIZ na základe výsledkov predloženej NMA [REDACTED] v indukčnej fáze liečby voči komparátoru VED so zisteným rozdielom rizík (RD, z angl. risk difference) [REDACTED]. Voči komparátoru UST [REDACTED] štatistickej významnosti s RD = [REDACTED]. V udržiavacej fáze liečby je na základe výsledkov NMA RIZ [REDACTED] voči obojkom komparátorom v rôznych dávkovacích schémach, okrem UST 90 mg/Q12W, rozdiel [REDACTED].
- V ukazovateli **endoskopická odpoveď** je RIZ v indukčnej fáze v porovnaní s UST [REDACTED] na základe výsledkov NMA, [REDACTED] hladinu štatistickej významnosti s [REDACTED]. Porovnanie účinnosti v tomto ukazovateli pre komparátor VED nie je dostupné. NMA taktiež nereportuje výsledky v endoskopickej odpovedi v udržiavacej fáze liečby.
- **Kvalita života** pacientov liečených RIZ bola vyššia v porovnaní s komparátorom UST na základe klinickej štúdie SEQUENCE. V čase 24 týždňov od začiatku liečby bola priemerná zmena v dotazníku špecifickom pre zápalové ochorenia čriev (IBDQ, z angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) v ramene s RIZ 52,4 (95 % CI: 48,0 – 56,9) a v ramene UST 40,2 (95 % CI: 35,8 – 44,6). V 48. týždni bola priemerná zmena v IBDQ v ramene s RIZ 56,5 (95 % CI: 51,9 – 61,0). Intervaly spoľahlivosti uvedené v publikácii však neboli ošetrené o multiplicitu, preto ich nie je možné využiť na testovanie hypotéz. Predložená NMA neposkytuje porovnanie hodnotenej intervencie s relevantnými komparátormi v ukazovateľoch kvality života, preto nie je možné porovnať kvalitu života pacientov na liečbe RIZ s pacientami na liečbe relevantným komparátorom VED.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba RIZ v indukčnej fáze spojená s [REDACTED] výskytom akýchkoľvek nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse events) v porovnaní s VED (RD = [REDACTED]) a s [REDACTED] v porovnaní s UST (RD = [REDACTED]) na základe NMA. Vo výskyte závažných AE RIZ dosiahol [REDACTED] výsledky v porovnaní s UST RD = [REDACTED] a VED [REDACTED]. V ukazovateľoch závažné infekcie a AE vedúce k prerušeniu liečby [REDACTED].
- **Limitáciou predloženej NMA** je heterogenita v ramene PLA, cez ktoré sú prepojené jednotlivé intervencie, nejednotné delenie liečby na indukčnú a udržiavaciu fázu a skutočnosť, že výsledky bezpečnosti sú reportované len pre populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat), a nie pre populáciu po predošlom zlyhaní biologickej liečby (BF, z angl. Biological Failure), ktorá je cieľovou populáciou v hodnotení.
- **Limitáciou štúdie SEQUENCE** je, že štúdia mala otvorený dizajn.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- RIZ pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za 600 mg balenie a [REDACTED] € za 360 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.
- V pôvodnom nastavení modelu minimalizácie nákladov od DR dosiahol RIZ inkrementálne náklady voči komparátoru VED (intravenózne, IV) [REDACTED]-tisíc €, VED (subkutánny, SC) [REDACTED] € a UST [REDACTED]-tisíc €. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje RIZ inkrementálne náklady voči VED (IV) vo výške [REDACTED] €, VED (SC) vo výške [REDACTED] € a UST vo výške [REDACTED] €.
- Aby liek Skyrizi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., môže byť úhrada za balenie lieku:
 - Skyrizi 600 mg na maximálne [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární 2 054 €, a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] €.

- Skyrizi 360 mg na maximálne ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární 2 054 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Stredná neistota vyplýva predovšetkým z modelovania rovnakého zotrvania na liečbe u hodnotenej intervencie a komparátorov a zároveň z nemodelovania nákladov podľa ToT krivky zo štúdie.
- 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 vykonané vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) (zoraďené podľa poradia v texte):

- **DR ani po Výzve na opravu žiadosti č. 1 nedodal FEM s požadovanými náležitosťami. S cieľom implementácie potrebných nastavení NIHO vytvorilo vlastný FEM.**
- Nastavenie 10-ročného maximálneho trvania liečby.
- Skrátenie dĺžky cyklu z ■■■ roku na 1 týždeň.
- Oprava spôsobu zapracovania diskontácie nákladov.
- Rozdelenie výsledkov analýzy pre VED 300 mg (výhradne intravenózne podanie) a VED 108 (intravenózne a subkutánne podanie).
- Aplikovanie poklesu počtu pacientov pokračujúcich na liečbe v udržiavacej fáze.
- Zmena percentuálnych podielov pacientov na eskalovaných dávkach UST a VED.
- Zapracovanie mortality do modelu podľa úmrtnosti všeobecnej populácie.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Skyrizi pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad liečby liekom Skyrizi vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu penetrácie trhu liekom Skyrizi.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Hodnotená intervencia patrí medzi biologickú liečbu a požadované IO vylučovalo pacientov vhodných na biologickú liečbu. Preto pôvodné znenie IO rozporovalo liečbu hodnotenou intervenciou. DR v rámci odpovede na Výzvu č. 1 navrhol úpravu IO (podčiarknutá zmena):**

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na inú biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná“.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.05.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.06.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	15.04.2025 - 14.05.2025 (14.04.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 14.05.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	27.06.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	301
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	362 dní

¹ Zákomom 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 rizankizumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s Crohnovou chorobou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa rizankizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva rizankizumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Crohnova choroba • MKCH–10²: K50 Populácia podľa EMA³ • Na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať v Gastroenterologickej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica, na Hepatologicko - gastroenterologickom a transplantáčnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice, na Gastroenterologickom pracovisku v Nemocnici BORY, a.s. Bratislava.
--	--

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ)
Intervencia (z angl. Intervention)	RIZ (rizankizumab)
Komparátor (z angl. Control)	UST (ustekinumab) VED (vedolizumab)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita Klinická odpoveď Endoskopická odpoveď Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: - Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 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.

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide 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 všetkých 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 ECCO⁵ a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie NIHO č. 54B
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷)
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 21.02.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 07.03.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

⁵ ECCO z angl. European Crohn's and Colitis Organisation

⁶ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 neohroziť 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie 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, 2, 3, 4, 5, 6]

Crohnova choroba (CD, z angl. Crohn's disease) patrí spoločne s ulceróznou kolitídou (UC, z angl. Ulcerative Colitis) medzi chronické zápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (IBD, z angl. inflammatory bowel disease). Na rozdiel od UC, ktorá postihuje výlučne sliznicu hrubého čreva alebo konečníka, pri CD sa zápal vyskytuje v akejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu (GIT), teda od ústnej dutiny po perianálnu oblasť. Charakteristickým znakom CD je vznik ložiskových, (peri)transmurálnych, či granulomatóznych zápalov, ktoré sprevádzajú symptomatické prejavy najčastejšie vo forme bolesti žalúdka, krvavej stolice, hnačiek či straty telesnej hmotnosti. Kľúčovými faktormi pri prenose informácie o zápale a progresii CD sú Janusove kinázy (JAK), ktoré fosforylujú a tým aktivujú STAT (z angl. Signal Transducer and Activator of Transcription) proteíny. Fosforylované STAT proteíny dimerizujú a prenikajú do jadra bunky, kde regulujú génovú expresiu. Dôsledkom je produkcia prozápalových cytokínov, ktoré pravdepodobne súvisia s progresiou CD. CD má celosvetovo rastúcu incidenciu, pričom postihuje mužskú i ženskú populáciu. Najčastejšie je toto ochorenie diagnostikované v pediatrickej populácii a u ľudí v produktívnom veku (15 – 35 rokov). Neadekvátna liečba vzniknutých zápalov vedie k progresii CD a zvýšenej pravdepodobnosti potreby chirurgického zákroku.

Závažnosť a symptómy [1, 2, 7]

U pacientov s CD postihuje zápal hlboké vrstvy tráviacej trubice a okrem poškodenia sliznice (afty, ulcerácie a pod.) vedúceho k jej krvácaniu, dochádza často aj k opuchu sliznice, ktorý má za následok bolesť brucha a hnačky. Vredy na sliznici môžu pri prestúpení do hlbších vrstiev mať za následok tvorbu abnormálnych priechodov medzi orgánmi resp. medzi orgánom a vonkajšou časťou tela tzv. fistúl a abscesov (penetrujúca, fistulujúca forma). Chronický, dlhotrvajúci zápal môže viesť k tvorbe jaziev až striktúr (zúženie časti orgánu dôsledkom zápalu - strikturujúca forma), spôsobujúcich krčie brucha a poruchy pasáže stolice. Komplikácie CD môžu byť spôsobené aj poruchou vstrebávania živín. Najčastejšie má pacient hnačku, trvajúcu > 6 týždňov, bolesť brucha a/alebo stratu na hmotnosti a pociťuje únavu. Extraintestinálne manifestácie, ktoré svedčia o aktivite ochorenia postihujú najmä oči (uveitída, iritída), kožu (erytema nodosum, pyoderma gangrenosum), kĺby (artritída, sakroileitída), či pečeň (granulomatózna hepatopatia, primárna sklerotizujúca cholangitída). Závažnejší priebeh CD možno očakávať u mladých pacientov s perianálnou alebo ileokolicou lokalizáciou. Najmenej polovica pacientov s CD podstúpi počas života jeden alebo viac chirurgických zákrokov. Pacienti s CD lokalizovanou v hrubom čreve majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu. CD je celoživotné ochorenie, pri ktorom sa obdobie remisie strieda s obdobiami relapsu. Mortalita u pacientov s CD je v porovnaní s bežnou populáciou vyššia.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika CD je zložitá, určité laboratórne, či zobrazovacie alebo histopatologické znaky charakteristické pre CD nemusia byť vždy prítomné. Pri diagnostike CD sa hodnotí symptomatológia (hnačky, bolesti brucha, pokles hmotnosti a i.), laboratórny obraz (elevácia zápalových markerov), zobrazovacie metódy (magnetická rezonancia, počítačová tomografia na preukázanie hypomobility, odhalenie fistúl atď.) a endoskopia (kolonoskopia, prípadne enteroskopia). Podľa nižšie uvedených bodov je následne indikovaná liečba:

1. **Mierny až stredný stupeň** – ambulantní pacienti s dobrou toleranciou stravy, bez známk malnutrie, bez teplôt a zápalových infiltrátov v GIT, pokles hmotnosti < 10 %.
2. **Stredne ťažký až ťažký stupeň** – pacienti nereagujú na liečbu mierneho stupňa, sú prítomné teploty, bolesti brucha a anémia, pokles hmotnosti > 10 %.
3. **Závažný až fulminantný** – po liečbe kortikoidmi sa stav nelepší, vysoké teploty, bolesti brucha, príznaky obštrukcie, ťažká anémia, kachexia.

Medzinárodne sa aktivita CD určuje na základe hodnoty parametra index aktivity Crohnovej choroby (z angl. Crohn's Disease Activity Index, CDAI). Do výpočtu hodnoty CDAI vstupuje 8 premenných: počet tekutých alebo riedkych stolíc za 7 dní, bolesť brucha, celková pohoda pacienta, mimočrevné prejavy ochorenia, hmatateľná masa v bruchu, hematokrit a percentuálna odchýlka od štandardnej hmotnosti. Jednotlivé odpovede sú pre násobené váhovým faktorom a sčítané. Rozsah dotazníka je 0 – 600 bodov. Zjednodušenou verziou CDAI, ktorá sa používa na stanovenie aktivity CD je hodnotenie podľa Harvey-Brashaw indexu (HBI). Rozsah skóre je 0 – 27 a hodnotené parametre sú celková pohoda pacienta, bolesť brucha, počet tekutých stolíc za deň, hmatateľná brušná masa a komplikácie pri ochorení. Rozdelenie pacientov na základe hodnôt parametra CDAI a HBI je uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 2) [1, 8].

Tabuľka 2 Rozdelenie aktivity CD podľa parametrov CDAI a HBI

Hodnotenie aktivity ochorenia	Symptomatická remisia	Mierna až stredne ťažká	Stredne ťažká až ťažká	Ťažká až fulminantná
Hodnota CDAI	< 150 bodov	150 – 220 bodov	220 – 450 bodov	> 450 bodov
	Remisia	Lahká aktivita	Stredná aktivita	Vysoká aktivita
Hodnota HBI	< 5 bodov	5 – 7 bodov	8 – 16 bodov	> 16 bodov

Zdroj: [1, 8]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Európske odporúčania ECCO (z angl. European Crohn's and Colitis Organisation) [9]

- ECCO navrhuje použitie parenterálneho metotrexátu na indukciu remisie stredne ťažkej až ťažkej CD. Zároveň sa môže používať ako udržiavacia terapia.
- ECCO odporúča infliximab (INF) ako indukčnú liečbu a zároveň udržiavaciu liečbu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD.
- Pri začatí indukčnej liečby INF u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD ECCO odporúča kombinovanú liečbu s tiopurínom. Pri udržiavacej liečbe ECCO odporúča kombinovanú terapiu INF s tiopurínmi počas minimálne 6 – 12 mesiacov. U pacientov, ktorí dosiahli dlhodobú remisiu na liečbe inhibítormi faktora nekrotizujúceho nádory (z angl. tumor necrosis factor inhibitors, TNF) a tiopurínmi, ECCO odporúča deeskaláciu liečby na anti-TNF monoterapiu.
- ECCO odporúča adalimumab (ADA) na indukčnú a aj udržiavaciu liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD.
- U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD, ktorí nepodstúpili biologickú liečbu ECCO odporúča použitie ADA v indukčnej a aj udržiavacej fáze namiesto kombinovanej liečby s tiopurínmi.
- ECCO uvádza, že liečba certolizumabom môže byť použitá v indukčnej a aj udržiavacej liečbe stredne ťažkej až ťažkej CD.
- ECCO odporúča použitie ustekinumabu (UST) v indukčnej aj udržiavacej liečbe. U pacientov nevystavených biologickej liečbe ECCO považuje UST a ADA za rovnako efektívne.
- ECCO odporúča použitie rizankizumabu (RIZ), vedolizumabu (VED) a upadacitinibu (UPA) v indukčnej a aj udržiavacej liečbe stredne ťažkej a ťažkej CD.

3.4. Opis intervencie (B0001)

RIZ je humanizovaná monoklonálna protilátka imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá sa selektívne viaže s vysokou afinitou na podjednotku p19 humánneho cytokínu označovaného ako interleukín 23 (IL-23) bez väzby na IL-12 a inhibuje jeho interakciu s receptorovým komplexom IL-23. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že RIZ blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov. RIZ sa zaraďuje medzi imunosupresíva, konkrétne inhibitory interleukínu.

Odporúčaná dávka RIZ je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, následne 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby [10].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Skyrizi bol registrovaný na európskej úrovni v 04/2019. Jeho použitie odporučil Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP-EMA) v 02/2019 v indikácii liečby stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy. V 09/2022 bolo vydané CHMP-EMA pozitívne odporúčanie v indikácii liečby dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.

Skyrizi nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (orphan), nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Products) [11].

Aktuálne znenie indikácie pre liek Skyrizi v SPC, týkajúcej sa hodnotenia [10]:

„Liek Skyrizi je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali.“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Skyrizi v silách 600 mg a 360 mg nie je v súčasnosti zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Liek Skyrizi 150 mg je zaradený do ZKL.

Liek Skyrizi (s.c. 150 mg, sol inj 2x0,83 ml/75 mg) je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu pacientov s ložiskovou psoriázou. DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (z angl. Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Skyrizi je na základe tejto MEA zmluvy v indikácii ložiskovej psoriázy vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 693,19 €/balenie. Dňa 4.5.2025 nadobudol účinnosť dodatok k MEA, ktorý ■■■■ za balenie lieku Skyrizi [12].

Aktuálne znenie indikačného obmedzenia pre liečivo rizankizumab s.c. 150 mg:

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-12/23 alebo inými inhibítormi interleukínov.

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [13].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna úhrada vo verejnej lekární za liek Skyrizi 600 mg (con inf 1x10 ml/600 mg) je 2 053,91 € a za liek Skyrizi 360 mg (sol inj 1x2,4 ml/360 mg; náplň živica z cykl. olef.+on-body injektor) je 2 053,91 € pre túto indikáciu. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne. DR podľa odpovede na Výzvu č. 1 navrhuje neverejnú úhradu ZP za balenie lieku Skyrizi 360 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne a za balenie lieku Skyrizi 600 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne [14].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia [14]:

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.

Hradená liečba sa môže indikovať na Gastroenterologickej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava - nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultna nemocnica, na Hepatologicko - gastroenterologickom a transplantáčnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice, na Gastroenterologickom pracovisku v Nemocnici BORY, a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: GIT

Navrhované znenie IO je oproti indikácii uvedenej v SPC zúžené o vykonanie IGRA⁸ (z angl. Interferon Gamma Release Assay) testu. **DR bol v rámci výzvy č. 1 vyzvaný, aby vysvetlil znenie navrhovaného IO, podľa ktorého je časť pacientov vhodných na liečbu liekom Skyrizi kontraindikovaná na biologickú liečbu. RIZ (Skyrizi) je monoklonálna protilátka a sama patrí medzi biologickú liečbu.** DR v rámci odpovede na výzvu uviedol, že navrhované IO lieku Skyrizi by mohlo byť upresnené nasledovne:

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na **inú** biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná“.

Súhlasíme so zmenou IO navrhovanou DR.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantné komparátory UST a VED. Rovnaký výber relevantných komparátorov uvádza vo FER aj DR. DR dodal aj doplnkový scenár s komparátorom UPA, ktorý v čase podania žiadosti ešte nebol zaradený v ZKL. Žiadosť o zaradenie lieku Skyrizi bola podaná DR 05/2024 a právoplatné

⁸ Test slúžiaci na odhalenie, či pacient bol vystavený bakteriálnej infekcii tuberkulózou.

rozhodnutie o zaradení UPA do ZKL bolo zverejnené 06/2024. Podrobnú diskusiu kvýberu komparátorov uvádzame nižšie:

- Uvedené liečivá sú súčasťou medzinárodných odporúčaní ECCO.
- Predpokladáme vysoké zastúpenie UST a VED v klinickej praxi u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD. Podľa údajov z NCZI v roku 2023 bolo liečených VED 572 (36 %) pacientov s CD a UST 992 (62 %) spomedzi 1 586 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD liečených liečivami zaradenými medzi imunosupresíva (zmena who). Medzi ostatné imunosupresíva využívané u tejto populácie pacientov patria tofacitinib, certolizumab, takrolimus a i. Odhad je založený na predpoklade, že pacienti liečení INF, ADA, darvadstrocelom metotrexátom a azatioprínom nespĺňajú navrhované IO (stredne ťažká až ťažká CD, zlyhala konvenčná liečba). Uvedený odhad je spojený s neistotou z dôvodu možného viacnásobného započítavania pacientov a z dôvodu, že pri liečivách používaných *off-label* nie je možné určiť stupeň závažnosti CD.
- Do hodnotenia sme nedostali vstup odborníkov z klinickej praxe. Zastúpenie jednotlivých režimov založené na údajoch z NCZI preto považujeme za spojené s neistotou, pretože neboli konfrontované údajmi z klinickej praxe.
- UST a VED boli považované za komparátory aj v NIHO hodnotení 54B [1].

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme INF a ADA z dôvodu, že sú indikované len u pacientov s ťažkou až fistulujúcou CD.

UPA nepovažujeme za relevantný komparátor z dôvodu, že v čase podania žiadosti o zaradenie lieku Skyrizi do ZKL nebolo ešte právoplatne rozhodnuté o zaradení lieku UPA do ZKL. Žiadosť o zaradenie lieku Skyrizi bola podaná DR 05/2024 a právoplatné rozhodnutie o zaradení UPA do ZKL bolo zverejnené 06/2024. DR dodaná NMA poskytuje porovnanie hodnotenej intervencie voči UPA. **Výsledky preukazujú, že UPA dosahuje**

■ výsledky v ukazovateľoch endoskopická odpoveď (indukčná fáza) a klinická remisia⁹ (udržiavacia fáza) v porovnaní s RIZ [14]. V prípade, ak by sme považovali UPA za relevantný komparátor, tak by akceptovanie týchto klinických dôkazov mohlo viesť k dosiahnutiu záporných inkrementálnych QALY, čím by RIZ nespĺňal legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 1 písm. b) a g) zákona č. 363/2011 Z. z.

⁹ Pri porovnaní s eskalovanou dávkou UPA 30 mg

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 štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO a štúdie s placebom (PLA, viac v texte nižšie). Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s CD, ktorým bol podávaný RIZ a niektorý z komparátorov. Uvedené kritériá spĺňala jedna štúdia - SEQUENCE. DR predložil porovnanie s komparátormi VED a UST vo forme sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. network meta-analysis) a s PLA vo forme štúdie ADVANCE, MOTIVATE a FORTIFY. Štúdie sme zahrnuli do hodnotenia z dôvodu ich využitia v predloženej NMA. Prehľad zahrnutých štúdií je v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

DR predložil nasledujúce dôkazy klinickej účinnosti:

- **Klinická štúdia ADVANCE** – multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy III, navrhnutá na posúdenie účinnosti RIZ v indukčnej fáze liečby CD. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo netolerovali predchádzajúcu konvenčnú a/alebo biologickú liečbu. Pacienti boli v štúdií randomizovaní do dvoch intervenčných ramien s dávkovaním RIZ 1 200 mg (IV, týždeň (wk, z angl. week): 0, 4, 8) alebo 600 mg (IV, wk: 0, 4, 8) a kontrolného ramena s PLA (placebo, IV, wk: 0, 4, 8) v pomere 2:2:1. Pacienti, ktorí v prvej indukčnej perióde nedosiahli klinickú odpoveď (vyhodnotenú v 12. týždni) boli re-randomizovaní na liečbu 1 200 mg RIZ (IV, wk: 12, 16, 20), 360 mg RIZ (SC, wk: 12, 20), 180 mg (SC, wk: 12, 20) alebo PLA (120 mg, IV, wk: 12, 16, 20). Pacienti s klinickou odpoveďou dosiahnutou v prvej indukčnej perióde (12. týždeň) alebo v druhej (24. týždeň) postúpili do klinickej štúdie FORTIFY [15].
- **Klinická štúdia MOTIVATE** – multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy III, navrhnutá na posúdenie RIZ v indukčnej fáze. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí netolerovali alebo mali nedostatočnú odpoveď na biologickú liečbu. Pacienti boli randomizovaní do rovnakých ramien ako v prípade štúdie ADVANCE v pomere 1:1:1. Pacienti, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď počas prvej indukčnej periódy, mohli postúpiť do druhej indukčnej periódy. Dávkovanie bolo rovnaké ako v prípade štúdie ADVANCE. Pacienti s klinickou odpoveďou postúpili do klinickej štúdie FORTIFY [16].
- **Klinická štúdia FORTIFY¹⁰** – multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná štúdia fázy III, navrhnutá na posúdenie účinnosti a bezpečnosti RIZ voči PLA v udržiavacej liečbe

¹⁰ Štúdia bola dizajnovaná tak, že obsahovala štyri pod-štúdie, pričom reportujeme pod-štúdiu 1. Pod-štúdia 2 hodnotila dva dávkovacie režimy RIZ, pod-štúdia 3 je zameraná na sledovanie bezpečnosti RIZ u pacientov, ktorí ukončili pod-štúdie 1 a 2 a pod-štúdia 4 sledovala viaceré ukazovatele (pacientami reportované ukazovatele, bezpečnosť atď.) u pacientov s *on-body* injektorom.

pacientov s CD, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v rámci indukčnej liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na liečbu RIZ 180 mg (SC, Q8w), RIZ 360 mg (SC, Q8w) a PLA (SC) [17].

- **Klinický štúdiu SEQUENCE** – multicentrická, randomizovaná, pre hodnotiteľa zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť RIZ voči UST. Pacienti v ramene s RIZ užívali 600 mg IV v indukčnej a 360 mg RIZ v udržiavacej fáze liečby. Schéma dávkovania RIZ v štúdiu zodpovedala dávkovaniu v štúdiách ADVANCE a MOTIVATE, pacienti bez klinickej odpovede v indukčnej fáze neabsolvovali druhú indukčnú periódu. Siedmi pacienti mali iné dávkovanie, dáta o týchto pacientoch sa nepoužili do analýzy účinnosti, ale iba do analýzy bezpečnosti. Dávkovanie UST bolo závislé od hmotnosti pacienta. Do štúdie boli zaradení pacienti s potvrdenou stredne závažnou až závažnou CD, ktorí netolerovali alebo mali neadekvátnu odpoveď na jednu alebo viac TNF- α terapií. Pacienti museli mať CDAI skóre v rozmedzí 220 – 450 [18].
- **NMA** – predložená NMA hodnotí účinnosť a bezpečnosť RIZ v porovnaní s relevantnými komparátormi UST a VED, ako aj s inými intervenciami, ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory. Výsledky účinnosti sú v NMA reportované separátne pre podskupinu pacientov po predošlom zlyhaní konvenčnej (z angl. conventional care failure, CCF) a biologickej liečby (z angl. biological failure, BF). Reportujeme porovnanie výsledkov účinnosti RIZ v porovnaní s relevantnými komparátormi (UST, VED) u BF pacientov, na ktorých sa vzťahuje požadované indikačné obmedzenie. Štúdie použité do NMA, ktoré spĺňali tieto kritéria boli v indukčnej fáze: ADVANCE [15], MOTIVATE [16], U-EXCEED [19], U-EXCEL [20], GEMINI 2 [21], GEMINI 3 [22], Watanabe 2020 [23] a UNITI-1 [24]. V udržiavacej fáze: FORTIFY [17], GEMINI 2 [21], Watanabe 2020 [23], IM-UNITI [25], VISIBLE 2 [26] a U-ENDURE [27]. Všetky štúdie zahrnuté do NMA sú randomizované, kontrolované, dvojito zaslepené a multicentrické a ich základné charakteristiky sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 3 a Tabuľka 4). Jednotlivé intervencie v NMA sú navzájom nepriamo prepojené pomocou PLA a vytvárajú otvorenú sieť, ktorá je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 1). Všetky analýzy boli vykonané Bayesovský prístupom. Pre výsledky klinickej remisie a klinickej odpovede podľa CDAI v indukčnej fáze liečby bol použitý model náhodných vplyvov (z angl. random effects, RE). Pre výsledky endoskopической odpovede v indukčnej fáze a klinickej remisie podľa CDAI v udržiavacej fáze liečby bol použitý model fixných vplyvov (z angl. fixed-effects, FE). Predložená NMA bola vyhotovená firmou Abbvie [1, 14].

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03105128	ADVANCE	P1: RIZ (IV 600 mg/1 200 mg) P2: RIZ (SC 180 mg/ 360mg/ IV 1 200 mg)	PLA	(373:372):186	ukončená
NCT03104413	MOTIVATE	P1: RIZ (IV 600 mg/1 200 mg) P2: RIZ (SC 180 mg/ 360mg/ IV 1 200 mg)	PLA	(206:205):207	ukončená
NCT03105102	FORTIFY	RIZ (SC 180 mg/ 360 mg)	PLA	(157:141):164	prebiehajúca
NCT04524611	SEQUENCE	RIZ (IF: 600 mg IV, UF: 360 mg SC)	UST (IF:260-520 mg IV, UF: 90 mg SC)	255:265	ukončená

RIZ – rizankizumab; UST – ustekinumab; IV – intravenózne; SC – subkutánne; IF – indukčná fáza; UF – udržiavacia fáza; PLA – placebo

Zdroj: [15, 16, 17, 18]

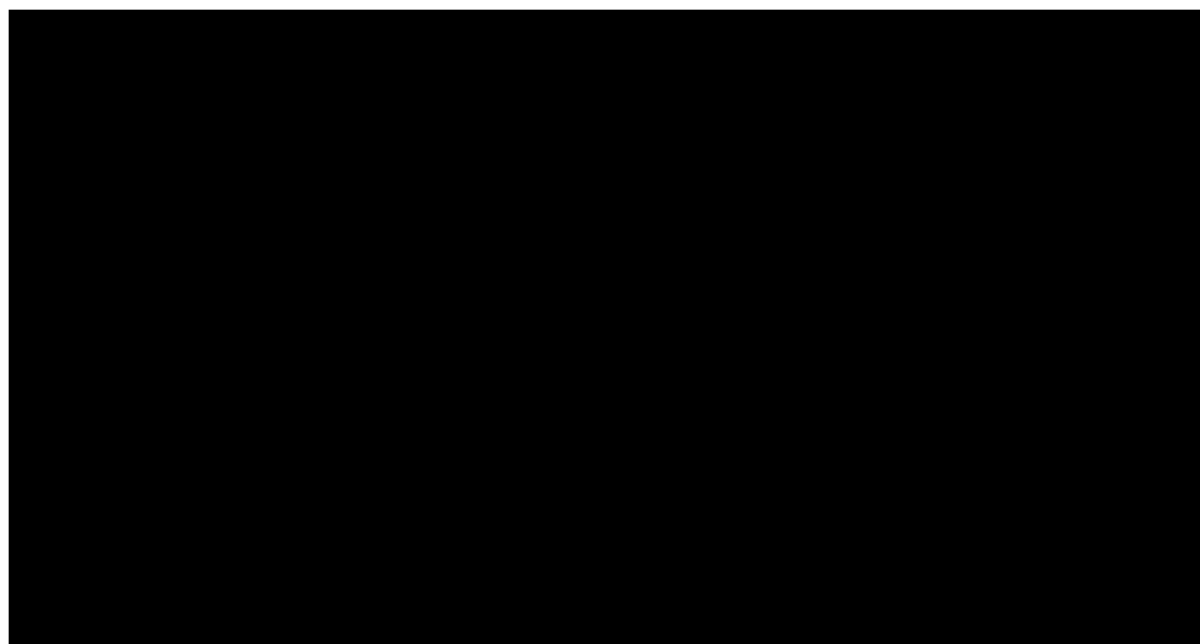
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií zahrnutých v NMA dodanej DR (okrem štúdií s hodnotenou intervenciou, ich prehľad je v tabuľke vyššie)

Štúdia	Intervencia	Komparátor	Primárny ukazovateľ	Ukončenie
Iniciačná fáza liečby				
U-EXCEED NCT03345836	UPA - PO 45 mg denne 12 t.	PLA PO denne 12 t.	Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 12. t.	08/2021
U-EXCEL NCT03345849	UPA - PO 45 mg denne 12 t.	PLA PO denne 12 t.	Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 12. t.	01/2022
UNITI 1 NCT01369329	UST IV 6 mg/kg alebo 130 mg IV jednorazovo	PLA IV jednorazovo	Klinická odpoveď (CDAI-100) v 6. t.	07/2013
GEMINI-2 NCT00783692	VED IV 300 mg v týždni 0 a 2	PLA IV v týždni 0 a 2	Klinická remisia a odpoveď v 6. t.	05/2012
GEMINI-3 NCT01224171	VED IV 300 mg v týždni 0, 2 a 6	PLA IV v týždni 0, 2 a 6	Klinická remisia v 6. t.	04/2012
Watanabe 2020 NCT02038920	VED IV 300 mg v týždni 0, 2 a 6	PLA IV v týždni 0, 2 a 6	Klinická odpoveď (CDAI-100) v 10. t.	05/2019
Udržiavacia fáza liečby				
U-ENDURE NCT03345823	UPA - PO 15/30 mg denne 12t.	PLA PO denne 12 t	Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 52. t.	03/2027
GEMINI-2 NCT00783692	VED IV 300 mg á 4 t. alebo á 8 t.	PLA IV á 4 t. alebo á 8 t	Klinická remisia v 52. t.	05/2012
VISIBLE-2 NCT02611817	VED SC 108 mg á 2 t.	PLA SC á 2 t.	Klinická remisia v 52. t.	08/2019
Watanabe 2020 NCT02038920	VED IV 300 mg v 14. t. potom á 8 t. do 54 t.	PLA IV v 14. t. potom á 8 t. do 54 t.	Klinická remisia v 60. t.	05/2019
IM-UNITY NCT01369355	UST SC 90 mg á 8 t. alebo á 12 t.	PLA SC á 8t. /á 12 t.	Klinická remisia v 44. t. liečby	10/2019

UPA – upadacitinib; VED – vedolizumab; UST – ustekinumab; PO – perorálne; IV – intravenózne; SC – subkutánne; IF – indukčná fáza; UF – udržiavacia fáza; PLA – placebo; t – týždeň

Zdroj: [1, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 26]

Obrázok 1: Prehľad relevantných štúdií zahrnutých v NMA pre ukazovateľ CDAI u BF pacientov: a) v indukčnej fáze liečby b) v udržiavacej fáze liečby



UPA – upadacitinib; VED – vedolizumab; UST – ustekinumab; RZB = RIZ – rizankizumab; ADA – adalimumab

Zdroj: [1, 14]

Čas analýzy dát

- V štúdii ADVANCE bola dĺžka sledovania 12 týždňov a štúdia bola ukončená k 4/2021.
- V štúdii MOTIVATE bola dĺžka sledovania 12 týždňov a štúdia bola ukončená k 5/2021.
- V štúdii FORTIFY bola dĺžka sledovania 52 týždňov a výsledky jej OLE (z angl. open label extension study) sú dostupné z DCO (z angl. data cut off, dátum zberu údajov) 03/2023.
- Časy analýz dát v štúdiách použitých do NMA sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Čas analýzy dát v jednotlivých štúdiách vstupujúcich do NMA

Indukčná fáza liečby	
Štúdia	Čas analýzy dát
ADVANCE	12. týždeň
MOTIVATE	12. týždeň
U-EXCEED	12. týždeň
U-EXCEL	12. týždeň
GEMINI 2	6. týždeň
GEMINI-3	6. týždeň
UNITI-1	6. týždeň
Watanabe 2020	10. týždeň
Udržiavacia fáza liečby	
FORTIFY	52. týždeň
U-ENDURE	52. týždeň
GEMINI-2	52. týždeň
VISIBLE-2	52. týždeň
IM-UNITY	44. týždeň
Watanabe 2020	60. týždeň

Zdroj: [1, 14]

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Ukazovateľ mortalita nebol v predmetných štúdiách sledovaný.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Tabuľka 6: Výsledky priameho porovnania RIZ vs. PLA a UST v indukčnej a udržiavacej fáze liečby

Populácia ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention-to-treat)						
Indukčná fáza						
	ADVANCE (12 týždňov)		MOTIVATE (12 týždňov)		SEQUENCE (24 týždňov)	
	RIZ 600 mg (n = 336)	PLA (n = 175)	RIZ 600 mg (n = 191)	PLA (n = 187)	RIZ 600 mg (n = 255)	UST 260- 520 mg (n = 265)
Klinická remisia (CDAI < 150)	45,2 %	24,6 %	42,0 %	19,8 %	58,6 % (95 % CI: 50,1 – 67,1)	39,5 % (95 % CI: 31,3 – 47,7)
Upravený rozdiel; p hodnota	21 p.b. (95 % CI: 12 – 29); p<0,0001		22 p.b. (95 % CI: 13–31); p<0,0001		18,4 p.b. (95 % CI: 6,6 –30,3)	
Endoskopická odpoveď	40,3 %	12,0 %	28,8 %	11,2 %	45,2 % (95 % CI: 39,1 – 51,3)	26,4 % (95 % CI: 21,1 – 31,7)
Upravený rozdiel; p hodnota	28 p.b. (95 % CI: 21 – 35); p<0,0001		18 p.b. (95 % CI:10 – 25); p<0,0001		18,9 p.b. (95 % CI: 10,9 –26,9); p<0,001	
Udržiavacia fáza – parametre hodnotené v 52. týždni						
	FORTIFY (52 týždňov)			SEQUENCE (48 týždňov)		
	RIZ 360 mg (n = 141)	PLA (n = 164)		RIZ 360 mg (n = 255)	UST 90 mg (n = 265)	
Klinická remisia (CDAI < 150) (95% CI)	52,2 %	40,9 %		60,8 % (95 % CI: 54,8 – 66,8)	40,8 % (95 % CI: 34,8 – 46,7)	
Upravený rozdiel; p hodnota	14,6 % (95 % CI: 4,3 – 25,0); p = 0,005			19,7 p.b. (95 % CI: 11,3 –28,1); p<0,001		
Endoskopická odpoveď (95% CI)	46,5 %	22,0 %		45,1 % (95 % CI: 39,0 – 51,2)	21,9 % (95 % CI: 16,9 – 26,9)	
Upravený rozdiel; p hodnota	27,8 % (95 % CI: 18,7 – 37,0); p<0,001			23,3 p.b. (95 % CI: 15,4 – 31,2); p<0,001		

ITT – populácia ktorú bol úmysel liečiť; p.b. – percentuálny bod; CI – interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Zdroj: [28, 29, 30]

Tabuľka 7: Výsledky NMA u BF pacientov v indukčnej a udržiavacej fáze liečby

Indukčná fáza liečby				
Klinická remisia podľa CDAI <150 – RE model				
Liečivo	RD (z angl. risk difference, rozdiel rizík) RIZ 600 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
UST 6mg/kg				
VED 300 mg				
UPA 45 mg				
PLA				
Endoskopická odpoveď – FE model				
Liečivo	RD RIZ 600 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
UST 6mg/kg				
VED 300 mg				
UPA 45 mg				
PLA				
Udržiavacia fáza liečby				
Klinická remisia podľa CDAI				
Liečivo	RD RIZ 360 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI)
RIZ 360 mg				
VED 108mg / Q2W				
VED 300mg / Q8W				
VED 300mg / Q4W				
UST 90mg/Q8W				
UST 90mg/Q12W				
UPA 15 mg				
UPA 30 mg				

RE – random effects model; FE – fixed-effects model; UPA – upadacitinib; VED – vedolizumab; UST – ustekinumab; RIZ – rizankizumab;; CrI – Credible interval, Interval dôveryhodnosti; SUCRA – Surface Under the Cumulative Ranking, povrch pod kumulatívnym hodnotením, * – štatisticky významný výsledok

Zdroj: [1, 14]

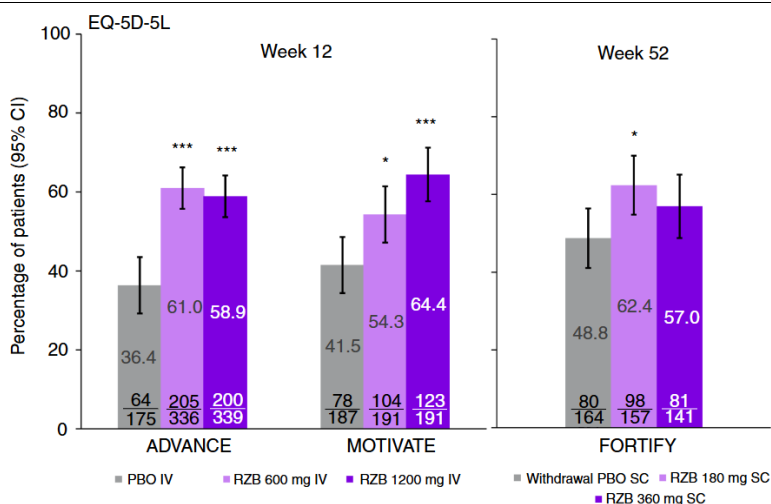
4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života pacientov liečených v indukčnej fáze bola hodnotená na základe klinických štúdií ADVANCE a MOTIVATE. Kvalita života pacientov liečených v udržiavacej fáze bola hodnotená na základe štúdie FORTIFY. Kvalita života pacientov v predložených štúdiách bola meraná všeobecnými dotazníkmi SF-36 (z angl. The 36-item Short Form Survey, 36 položkový krátky dotazník) a EQ-5D-5L (z angl. The EuroQol 5-Dimension 5-Level, päťrozmerný päťurovňový EuroQoL dotazník) a dotazníkmi špecifickými pre ochorenie CD IBDQ (z angl. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, dotazník pre zápalové ochorenia čriev), FACIT-F (z angl. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Fatigue, funkčné hodnotenie terapie chronických ochorení so zameraním na únavu) a CSS (z angl. The Crohn's symptom severity, dotazník zameraný na závažnosť príznakov CD). Výsledky kvality života pacientov reportujeme len z dotazníkov EQ-5D-5L, FACIT-F a IBDQ a sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3 a Obrázok 4).

Komparatívna kvalita života voči komparátoru UST bola hodnotená na základe štúdie SEQUENCE, v ktorej boli využité dotazníky IBDQ a SF-36. Nižšie reportujeme výsledky kvality života pacientov merané dotazníkom IBDQ (Obrázok 5).

Predložená NMA neobsahovala porovnanie kvality života pacientov liečených hodnotenou intervenciou a relevantných komparátorov.

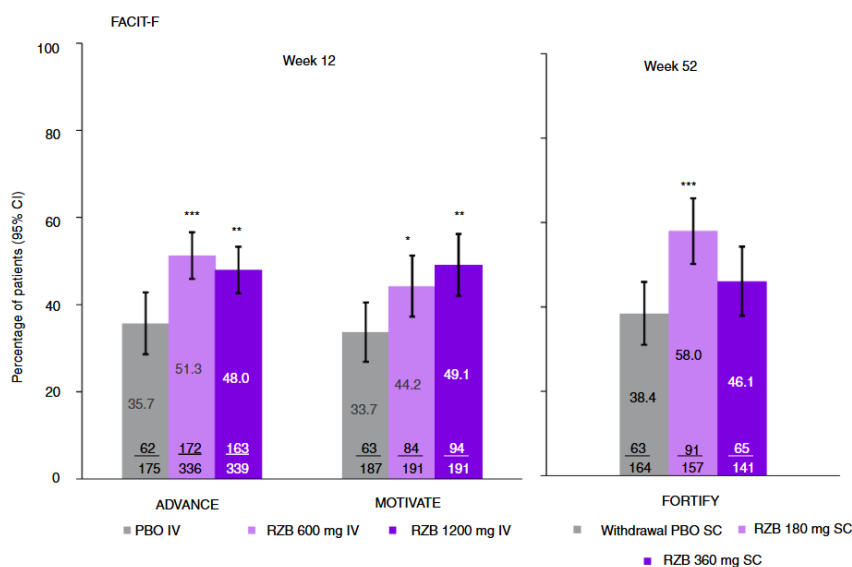
Obrázok 2 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli MWPC (z angl. Meaningful within-person change, významná zmena u pacienta) hladinu definovanú ako zvýšenie skóre EQ-5D-5L VAS o $\geq 9,2$ bodu oproti východiskovej hodnote pri indukcii.



* $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$ pre PLA oproti RIZ; CI – interval spoľahlivosti; IV – intravenózne; PBO = PLA – placebo; RIZ = RIZ – rizankizumab; SC – subkutánne.

Zdroj: [1, 14]

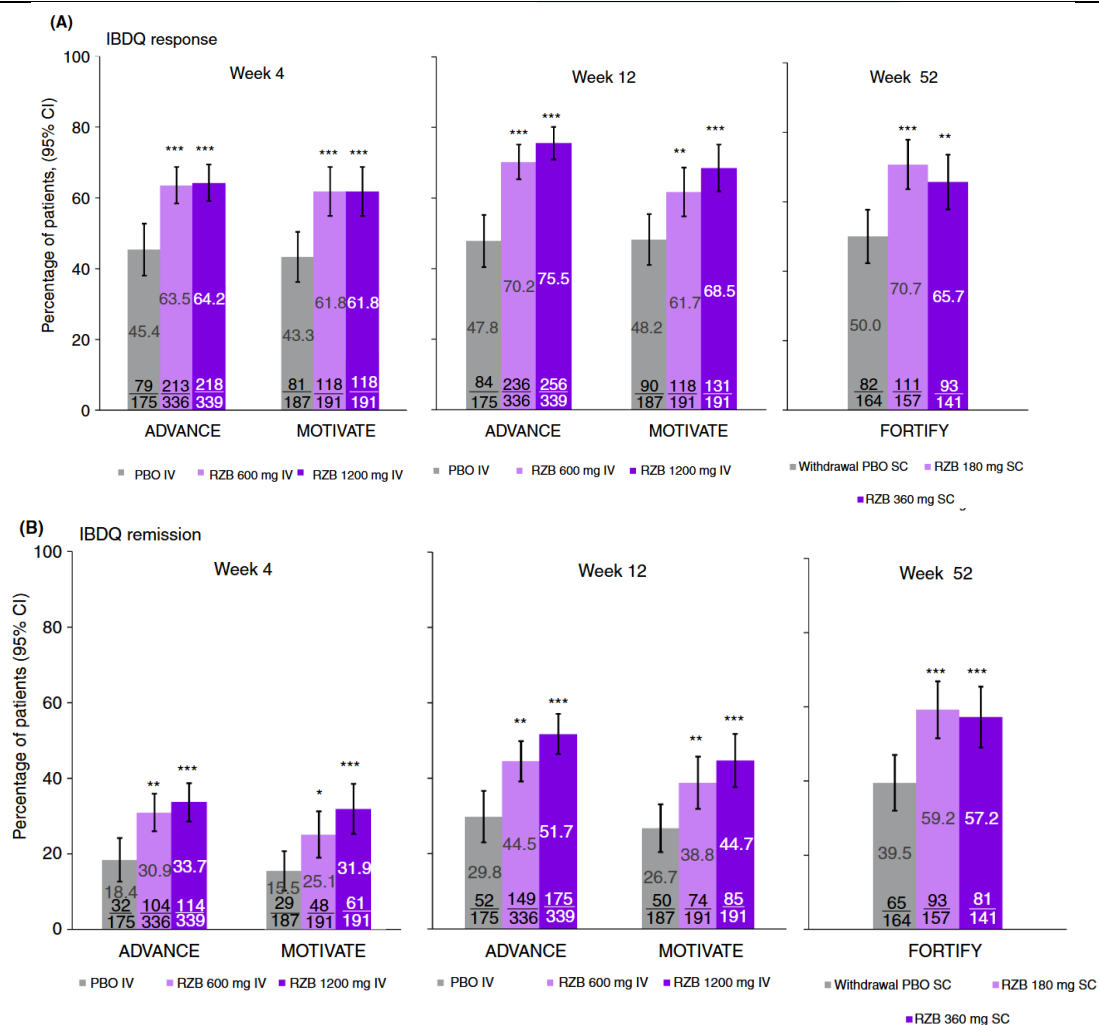
Obrázok 3 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli MWPC (z angl. Meaningful within-person change, významná zmena u pacienta) hladinu definovanú ako zvýšenie skóre FACIT-F o ≥ 9 bodov oproti východiskovej hodnote pri indukcii.



* $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$ pre PLA oproti RIZ; CI – interval spoľahlivosti; IV – intravenózne; PBO = PLA – placebo; RIZ = RIZ – rizankizumab; SC – subkutánne.

Zdroj: [1, 14]

Obrázok 4 Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď a remisiu podľa IBDQ v 4., 12. a 52. týždni. (A) Odpoveď IBDQ bola definovaná ako zvýšenie celkového skóre IBDQ o ≥ 16 bodov oproti východiskovej hodnote pri indukcii. (B) Remisia IBDQ bola definovaná ako celkové skóre IBDQ ≥ 170 bodov.



* $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$ pre PLA oproti RIZ; CI – interval spoľahlivosti; IV – intravenózne; PBO = PLA – placebo; RZB = RIZ – rizankizumab; SC – subkutánne.
Zdroj: [1, 14]

Obrázok 5 Výsledky v ukazovateli kvality života pacientov meranej dotazníkom IBDQ v štúdiu SEQUENCE

Endpoint LS Mean (95% CI)	Risankizumab [†] (N=255)	Ustekinumab [†] (N=265)	Between Group Difference [†] vs. Ustekinumab
Change from Baseline of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Total Scores at Week 24 (ITT1 [†] , MMRM [†])	52.4 (48.0, 56.9)	40.2 (35.8, 44.6)	12.2 (6.6, 17.8)
Change from Baseline of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Total Scores at Week 48 (ITT1 [†] , MMRM [†])	56.5 (51.9, 61.0)	42.3 (37.6, 47.1)	14.1 [8.2, 20.0]
Change from Baseline of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Domain Scores at Week 24 (ITT1 [†] , MMRM [†])			
Symptom	17.9 (16.5, 19.3)	14.0 (12.6, 15.4)	3.9 (2.1, 5.6)
Emotional Function	16.70 (14.93, 18.47)	12.55 (10.79, 14.31)	4.15 (1.90, 6.41)
Social Function	9.4 (8.5, 10.3)	7.2 (6.3, 8.1)	2.2 (1.0, 3.3)
Systemic System	8.4 (7.6, 9.2)	6.5 (5.7, 7.3)	1.9 (0.9, 2.9)
Change from Baseline of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Domain Scores at Week 48 (ITT1 [†] , MMRM [†])			
Symptom	19.3 (17.9, 0.8)	14.7 (13.2, 6.2)	4.7 (2.8, 6.5)
Emotional Function	18.8 (16.9, 0.6)	13.1 (11.2, 5.0)	5.7 (3.3, 8.1)
Social Function	10.1 (9.1, 11.0)	7.7 (6.7, 8.6)	2.4 (1.2, 3.6)
Systemic System	8.3 (7.4, 9.1)	7.1 (6.3, 8.0)	1.1 (0.0, 2.2)

Zdroj: [1, 14]

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Štúdie sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Bezpečnosť RIZ v porovnaní s komparátorom UST bola hodnotená na základe klinickej štúdie SEQUENCE. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od skupiny pacientov, ktorí podstúpili randomizáciu a dostali aspoň jednu dávku liečiva (z angl. Safety Population). Porovnanie bezpečnosti voči komparátorom UST a VED poskytuje aj predložená NMA. Bezpečnosť liečby nebola porovnávaná samostatne pre podskupiny pacientov po BF, ale pre celú populáciu v jednotlivých štúdiách. Výsledky sú prezentované ako hodnota RD pre celú populáciu ITT.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 6 Výsledky štúdie SEQUENCE v ukazovateli bezpečnosť v indukčnej a aj udržiavacej fáze liečby

Adverse Event	Risankizumab (N = 262)		Ustekinumab (N = 265)	
	no. of patients (%)	no. of events (events/100 person-yr)	no. of patients (%)	no. of events (events/100 person-yr)
Any adverse event	223 (85.1)	879 (341.2)	219 (82.6)	763 (282.7)
Investigator-defined drug-related adverse event	73 (27.9)	167 (64.8)	58 (21.9)	111 (41.1)
Severe adverse event†	42 (16.0)	60 (23.3)	51 (19.2)	82 (30.4)
Serious adverse event‡	27 (10.3)	36 (14.0)	46 (17.4)	64 (23.7)
Adverse event leading to discontinuation of treatment	10 (3.8)	10 (3.9)	13 (4.9)	14 (5.2)
Death	0	0	0	0
Adverse events of special interest				
Adjudicated MACE or extended MACE§	0	0	1 (0.4)¶	1 (0.4)¶
Serious infection	8 (3.1)	10 (3.9)	11 (4.2)	14 (5.2)
Opportunistic infection, excluding tuberculosis and herpes zoster infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Herpes zoster infection	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Malignant tumor	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypersensitivity	28 (10.7)	37 (14.4)	24 (9.1)	32 (11.9)
Hepatic event	18 (6.9)	26 (10.1)	14 (5.3)	23 (8.5)
Injection-site reaction	5 (1.9)	5 (1.9)	6 (2.3)	8 (3.0)

Zdroj: [30]

Tabuľka 8: Porovnanie výsledkov bezpečnosti RIZ s relevantnými komparátormi VED, UST a s PLA z predloženej NMA v indukčnej fáze liečby

Indukčná fáza liečby				
Akákoľvek AE – RE model				
Liečivo	RD RIZ 600mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
VED 300 mg				
PBO				
UST 6mg/kg				
Závažné AE – FE model				
Liečivo	RD RIZ 600 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
UST 6mg/kg				
VED 300 mg				
PLA				
Závažné infekcie – RE model				
Liečivo	RD RIZ 600 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
VED 300 mg				
PLA				
UST 6mg/kg				
AE, ktoré viedli k zastaveniu podávania preparátu – RE model				
Liečivo	RD RIZ 600mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 600 mg				
VED 300 mg				
UST 6mg/kg				
PLA				

* – štatisticky významný výsledok

Zdroj: [14]

Tabuľka 9: Porovnanie výsledkov bezpečnosti RIZ s relevantnými komparátormi VED, UST a s PLA z predloženej NMA v udržiavacej fáze liečby

Udržiavacia fáza liečby				
Akákoľvek AE – FE model				
Liečivo	RD RIZ 360 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 360 mg				
UST 90/ Q12W				
VED 108 mg/ Q2W				
UST 90/Q8W				
PBO				
VED 300 mg/ Q4W				
VED 300 mg/ Q8W				
Závažné AE – FE model				
Liečivo	RD RIZ 360 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 360 mg				
UST 90/ Q8W				
UST 90/ Q12W				
VED108/Q2W				
VED300/Q4W				
PBO				
VDZ300/Q8W				
Závažné infekcie– FE model				
Liečivo	RD RIZ 360 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 360 mg				
VED108/Q2W				
UST 90/ Q8W				
PBO				
VDZ300/Q8W				
VDZ300/Q4W				
UST 90/ Q12W				
AE, ktoré viedli k zastaveniu podávania preparátu – FE model				
Liečivo	RD RIZ 360 mg (vs. Komparátor/PLA) Medián (95 % CrI)	RD (vs. PLA) Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre	Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI)
RIZ 360 mg				
VED 108/Q2W				
VED 300/Q4W				
UST 90/ Q8W				
VED 300/Q8W				
PBO				
UST90/Q12W				

Zdroj: [14]

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

Pacienti s infekciami, opakovanými infekciami, TBC a v nedávnom čase očkovaní musia o tom informovať lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. U pacientov s chronickou infekciou, recidivujúcou infekciou v anamnéze alebo známymi rizikovými faktormi pre infekciu sa má RIZ používať s opatrnosťou. Liečba RIZ sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzní alebo nie je adekvátne liečená. Ošetrojúci lekár alebo zdravotná sestra si musí viesť záznam s číslami šarží ktoré boli pacientovi administrované. Pacienti si môžu aplikovať liek Skyrizi sami po vyškolení v technike podávania subkutánnej injekcie *on-body* injektorom. Pacienti majú byť informovaní, aby si pred podaním prečítali návod na použitie, ktorý je uvedený v písomnej informácii pre používateľa [10].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Kvalitu dôkazov z randomizovaných kontrolovaných štúdií ADVANCE, MOTIVATE, FORTIFY a SEQUENCE považujeme za postačujúcu pre posúdenie klinickej účinnosti a bezpečnosti. Pri hodnotení internej validity klinických štúdií ADVANCE, MOTIVATE a FORTIFY sme vychádzali z hodnotenia externej hodnotiacej skupiny (EAG, z angl. External Assessment Group) NICE [31]. Pri hodnotení validity predloženej NMA sme vychádzali z NIHO hodnotenia 54B [1]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

ADVANCE

- Externá hodnotiacia skupina (EAG, z angl. external assessment group) uvádza, že neexistujú žiadne dôkazy o tom, že hodnotitelia výsledkov štúdie boli zaslepení pri alokácii pacientov na liečbu. Nezaslepenie hodnotiteľov môže viesť k systematickým rozdielom v tom, ako sú vyhodnocované a interpretované výsledky u pacientov v jednotlivých ramenách, čo môže skresliť skutočný efekt liečby [31, str. 393].
- EAG uviedla, že medzi ramenami v štúdií bola nevyváženosť v strate sledovania pacientov. V ramenách s hodnotenou intervenciou došlo k strate sledovania u 5 % pacientov (liečených 600 mg RIZ), respektíve u 4 % pacientov (liečených 1 200 mg RIZ). V ramene s PLA došlo k strate sledovania u 14 % pacientov [31, str. 393]. Uvedená nevyváženosť mohla mať vplyv na výsledky štúdie.

MOTIVATE

- EAG uvádza, že neexistujú žiadne dôkazy o tom, že hodnotitelia výsledkov štúdie boli zaslepení k alokácii pacientov. Nezaslepenie hodnotiteľov môže viesť k systematickým rozdielom v tom, ako sú vyhodnocované a interpretované výsledky u pacientov v jednotlivých ramenách, čo môže skresliť skutočný efekt liečby [31, str. 394].
- EAG uviedla, že medzi ramenami v štúdií bola nevyváženosť v strate sledovania pacientov. V ramenách s hodnotenou intervenciou došlo k strate sledovania u 3 % pacientov (liečených 600 mg RIZ), respektíve u 4 % pacientov (liečených 1 200 mg RIZ). V ramene s PLA došlo k strate sledovania u 14 % pacientov [31, str. 394]. Uvedená nevyváženosť mohla mať vplyv na výsledky štúdie.

FORTIFY

- V štúdií došlo k strate sledovania u pomerne vysokého počtu pacientov (11 %). EAG uviedla, že medzi ramenami nebol žiadny rozdiel v strate sledovania (8 % v skupine s RIZ 180 mg, 12 % v skupine s RIZ 360 mg a 12 % v skupine s PLA) [31, str. 395].

SEQUENCE

- Štúdia mala otvorený dizajn, len pre hodnotiteľa bola alokácia pacientov zaslepená. Otvorený dizajn mohol ovplyvniť reportovanie symptómov a AE.
- Došlo k zmene primárneho ukazovateľa v 48. týždni z klinickej remisie na endoskopickú remisiu. Táto zmena znižuje validitu štúdie, keďže zmena v ukazovateli mohla byť spôsobená výsledkami štúdie. Sedem pacientov bolo vyradených zo štúdie z dôvodu zmeny v dávkovaní RIZ (v indukčnej fáze 1 200 mg a/alebo v udržiavacej 180 mg RIZ) [30].

NMA

- V predloženej NMA štúdie tvorili otvorenú sieť. Účinnosť a bezpečnosť RIZ je porovnávaná voči komparátorom nepriamo prostredníctvom porovnania účinnosti a bezpečnosti intervencii voči PLA.
- Autori NMA zachovávajú prvky randomizácie a nepoužívajú naivné porovnávanie.
- V NMA existuje riziko skreslenia z dôvodu heterogenity medzi jednotlivými štúdiami, keďže v rôznych štúdiách bola endoskopická remisia definovaná rôzne.
- Rozdielne trvanie a vyhodnotenie výsledkov indukčnej a udržiavacej fázy liečby, ktoré sa v rámci štúdií pohybovali v rozmedzí od 6 – 12 týždňov resp. 44 – 60 týždňov.
- Použitie modelu fixných resp. náhodných vplyvov pre určenie výsledkov posudzovaných ukazovateľov je adekvátne zdôvodnené. V prípade použitia modelu náhodných efektov boli predpoklady o heterogenite v texte diskutované.
- Sponzorom je firma Abbvie, čo predstavuje konflikt záujmov.

Externá validita

Randomizované kontrolované štúdie ADVANCE, MOTIVATE, FORTIFY a SEQUENCE a predloženú NMA považujeme za dostatočne pre hodnotenie vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Pri hodnotení externej validity predloženej NMA sme vychádzali z NIHO hodnotenia 54B [1]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdie:

ADVANCE

- Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorý mali zlyhanie na konvenčnú liečbu ale neboli vystavení biologickej liečbe, čo nie je v súlade s požadovaným IO.
- V štúdii nebola účinnosť a bezpečnosť RIZ porovnávaná s relevantným komparátorom pre slovenský kontext. Ako komparátor v štúdii bolo zvolené PLA.
- Výsledky štúdie z indukčnej fázy boli analyzované a reportované v 12. týždni liečby. Podľa SPC lieku Skyrizi sa ma ukončenie liečby zväžiť u pacientov bez odpovede po 24. týždni liečby [10].

MOTIVATE

- V štúdii nebola účinnosť a bezpečnosť RIZ porovnávaná s relevantným komparátorom pre slovenský kontext. Ako komparátor v štúdii bolo zvolené PLA.
- Výsledky štúdie z indukčnej fázy boli analyzované a reportované v 12. týždni liečby. Podľa SPC lieku Skyrizi sa ma ukončenie liečby zväžiť u pacientov bez odpovede po 24. týždni liečby [10].

FORTIFY

- V štúdii nebola účinnosť a bezpečnosť RIZ porovnávaná s relevantným komparátorom pre slovenský kontext. Ako komparátor v štúdii bolo zvolené PLA.
- Do štúdie boli zaradení aj pacienti, ktorí užívali RIZ v dávke 1 200 mg v udržiavacej fáze. V kontexte klinickej praxe na Slovensku nepredpokladáme, že by pacient užíval vyššiu dávku ako je 600 mg.

SEQUENCE

- V štúdii SEQUENCE sme neidentifikovali významné limitácie z pohľadu externej validity.

NMA

- Vysoká heterogenita PLA ramien v udržiavacej fáze liečby.
- V predloženej NMA nebol posudzovaný ukazovateľ - kvalita života.
- Rozdielne trvanie a vyhodnotenie výsledkov indukčnej a udržiavacej fázy liečby, ktoré sa v rámci štúdií pohybovali v rozmedzí od 6 – 12 týždňov resp. 44 – 60 týždňov.
- Chýbajúci dôkaz klinickej účinnosti RIZ v porovnaní s relevantnými komparátormi v udržiavacej fáze liečby v endoskopických ukazovateľoch.
- Výsledky bezpečnosti sú reportované len pre populáciu ITT a nie pre populáciu BF, ktorá je cieľovou populáciou v hodnotení.
- V štúdií Watanabe 2020, ktorá je súčasťou NMA, je účinok VED skúmaný výlučne na Japonskej populácii pacientov a navyše zahŕňa pacientov vo veku 15 – 80 rokov, teda aj maloletých pacientov, čo je v rozpore so žiadaným indikačným obmedzením pre liečivo RIZ.
- Do štúdie boli zaradení aj pacienti, ktorí užívali RIZ v dávke 1 200 mg v udržiavacej fáze. V kontexte klinickej praxe na Slovensku nepredpokladáme, že by pacient užíval vyššiu dávku ako je 600 mg.

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 rámci žiadosti farmako-ekonomický (FE) model založený na analýze minimalizácie nákladov (CMA), ktorý neobsahoval modelovanie času na liečbu a časový horizont mal dĺžku ■■■ rokov. V rámci výzvy na súčinnosť č. 1 bol DR vyzvaný na predloženie modelu, ktorý zohľadňuje čas na liečbu a celoživotný horizont. DR v rámci odpovede doplnil model s ■■■ ročným horizontom, ktorý neobsahoval modelovanie času na liečbu, obsahoval aktualizované náklady na lieky. Model dodaný DR je založený na jednoduchom výpočte porovnávajúcim náklady na lieky a ich podanie a neumožňuje vykonať viacero nastavení, ktoré bežne vyžadujeme. **Vytvorili sme preto FE model s CMA založený na modelovaní nákladov v 7-dňových cykloch, ktorý umožňuje implementácie požadovaných zmien NIHO.**

Z dôvodu predloženého druhu analýzy (CMA) je vo farmako-ekonomickom modeli považovaná účinnosť RIZ a komparátorov za podobnú. Preto niektoré časti v texte nižšie nie sú relevantné pre popis FE modelu (časti 5.1.4 až 5.1.6).

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie založené na ■■■-ročnom horizonte, ktorý zároveň zodpovedá aj dĺžke trvania liečby. Nastavili sme maximálnu dĺžku trvania liečby na 10 rokov, čo zodpovedá aj časovému horizontu. Model dodaný DR je založený na porovnávaní nákladov na lieky a ich administráciu. Model neobsahuje žiadne zdravotné stavy ani nezohľadňuje iné náklady. DR v modeli počíta náklady na lieky v priebehu celého časového horizontu a predpokladá, že pacient neukončí liečbu skôr. Zotrvanie na liečbe v priebehu celých ■■■ rokov nepovažujeme za klinicky hodnoverné, upravili sme horizont výpočtu nákladov na lieky na 10 rokov. Klinickí odborníci sa pre NICE vyjadrili, že medián trvania liečby je 2 až 3 roky. NICE aplikoval v modeli 10-ročné trvanie liečby [32, str. 17]. Rovnaké zotrvanie na liečbe bolo akceptované NIHO aj v hodnotení lieku Rinvoq v rovnakej indikácii [1].
- **Neakceptujeme** aplikovanie ■■■-ročnej dĺžky cyklu. Vo vytvorenom modeli sme použili cyklus trvajúci 7 dní, ktorý umožňuje pri modelovaní zohľadniť špecifické dávkovacie schémy RIZ a všetky komparátory.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania diskontácie nákladov v modeli. DR využíva pri modelovaní diskontnú sadzbu 5 % v zmysle legislatívnych požiadaviek. Náklady sú však diskontované tak, že zohľadňujú postupný vstup pacientov do modelu rovnomerne v každom roku. To znamená, že napríklad v druhom roku sú náklady u polovice pacientov diskontované 5 % sadzbou a u druhej polovice pacientov sú náklady nediskontované. Rovnakým spôsobom pristúpil k diskontácii nákladov v priebehu celého ■■■ ročného horizontu. Tento spôsob diskontácie považujeme za neakceptovateľný v zmysle legislatívnych požiadaviek. Model sme upravili tak, že všetky náklady sú diskontované od začiatku modelovaného horizontu.
- **Neakceptujeme** nereportovanie výsledkov nákladovej efektívnosti pre VED 300 (výlučne IV) a VED 108 (IV + SC). Z dôvodu odlišných nákladov považujeme za komparátory VED s IV podávaním v indukčnej aj

udržiavacej fáze liečby a VED s IV podávaním počas indukčnej liečby a následným SC podávaním počas udržiavacej liečby (VED IV/SC). Tieto dve liekové formy VED majú rozdielne náklady, pričom ich terapeutická účinnosť sa považuje za porovnateľnú. Nastavenie je v súlade s NIHO hodnoteniami liekov Rinvoq [1] a Omvoh [33].

- **Akceptujeme** ostatné základné predpoklady použité DR vo farmako-ekonomickom modeli. Rovnaké nastavenia a predpoklady sme použili vo FE modeli vytvorenom NIHO.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Neakceptujeme predpoklad DR o liečbe v trvaní ■■■ rokov u celej modelovanej kohorty pacientov. Model sme upravili tak, že zohľadňuje že nie všetci pacienti majú po indukčnej fáze liečby klinickú odpoveď. Viac v časti 5.1.7.

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

Neakceptujeme predložené nastavenie modelu dodaného DR, ktorý nezohľadňoval prežívanie pacientov. Do modelu sme implementovali prežívanie pacientov podľa mortality všeobecnej populácie za rok 2024 zistených Štatistickým úradom SR [34]. Mortalita v modeli zohľadňuje zvyšujúci sa vek pacientov v modeli.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

N/A

5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

5.1.6 Klinická bezpečnosť

N/A

5.1.7 Náklady

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

Neakceptujeme predložené nastavenie modelu dodaného DR, ktorý nezohľadňoval ukončenie liečby pacientov v priebehu modelovaného horizontu. Do NIHO vytvoreného modelu sme implementovali lineárny pokles počtu pacientov na liečbe v priebehu indukčnej fázy liečby tak, aby zohľadňoval deň v ktorom sa podľa SPC odporúča ukončiť liečbu u pacientov bez klinickej odpovede. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- V klinických štúdiách indukčnej fázy ADVANCE a MOTIVATE dosiahlo 70,4 % pacientov klinickú odpoveď po 12 týždňoch liečby RIZ. Pacienti bez odpovede na liečbu mohli pokračovať do druhej indukčnej periódy. V súlade s SPC lieku Skyrizi nepredpokladáme, že pacienti by absolvovali druhú indukčnú periódu, pokračovali by automaticky v liečbe v udržiavacej fáze. Nastavili sme v modeli, že 70,4 % pacientov sa dlhodobo lieči intervenciou RIZ a komparátormi v udržiavacej fáze. Rovnaký podiel pacientov na udržiavacej fáze sme nastavili z dôvodu, že prerušenie liečby počas indukčnej fázy súvisí s klinickou odpoveďou. Nastavenie je však **spojené s neistotou**, lebo DR nedodal dôkaz so štatistickým spracovaním o rovnakom zotrvaní na liečbe.
- Časový bod, od ktorého už pacienti neukončujú liečbu sme nastavili podľa SPC v prípade RIZ na 24. týždeň, UST na 16. týždeň a VED na 14. týždeň. Podľa SPC RIZ sa má zvážiť ukončenie liečby u tých pacientov,

u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždni liečby. Ukončenie liečby UST sa má zväžiť u pacientov, u ktorých sa nezaznamenal žiadny terapeutický prínos do 16 týždňov po IV indukčnej dávke alebo 16 týždňov po zmene na udržiavaciu dávku. V liečbe VED sa nemá pokračovať, ak sa do 14. týždňa nepozoroval žiadny dôkaz prínosu liečby.

- V udržiavacej fáze liečby sme nepredpokladali, že pacient ukončuje liečbu skôr ako po uplynutí časového horizontu. Rovnaké nastavenie akceptoval aj NICE [32, str. 17]. V prípade hodnotenia lieku Rinvoq bola miera ukončenia liečby nízka a počas celého horizontu konštantná. Vzhľadom na nízke podiely boli takmer všetci pacienti s dosiahnutou klinickou odpoveďou v indukčnej fáze na liečbe počas celého horizontu [1]. Nastavenie je však **zdrojom neistoty**, keďže NIHO nedisponuje priamo TOT krivkou zo štúdie, ktorá by bola najlepším zdrojom informácií k modelovaniu zotrvaní na liečbe. DR aj napriek požiadavke v rámci výzvy č.1 nedodal model, ktorý by zohľadňoval zotrvanie na liečbe (viac v časti 9).

Neakceptujeme DR použité podiely pacientov s intenzifikovaným dávkovaním VED a UST. DR v modeli počíta náklady na lieky v intenzifikovanom režime u ■ % pacientov liečených VED a u ■ % pacientov s UST. Nastavili sme podiely využívania intenzifikovaných režimov na ■ % u UST a ■ % u VED podľa prieskumu klinickej praxe dodaného DR ku konaniu o rozšírenie IO lieku Rinvoq [1]. Prieskum bol vykonaný na šiestich pracoviskách spomedzi 18 lekárov a považujeme ho za najaktuálnejší zdroj údajov u eskalácii liečby u pacientov liečených na Slovensku.

Jednotkové náklady na lieky

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

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)

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.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model dodaný v rámci odpovede na výzvu č. 1.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Intervencia RIZ	Komparátor UST	Komparátor VED (IV)	Komparátor VED (SC)
Náklady (€)				
Lieky + podanie	■	■	■	■
RIZ vs.				
Inkrementálne náklady (€)	–	■	■	■

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 10), hodnotená intervencia RIZ dosahuje inkrementálne náklady voči komparátoru VED (SC) na úrovni ■-tisíc € a UST ■-tisíc €.

Aby liek Skyrizi bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za 600mg balenie môže byť maximálne vo výške ■€, čo predstavuje zľavu ■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, a zľavu ■% oproti požadovanej úhrade vo výške ■€. Úhrada za 360 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■€, čo predstavuje ■% zľavu oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a ■% zľavu oproti požadovanej úhrade vo výške ■€.

Tabuľka 10: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Intervencia RIZ	Komparátor UST	Komparátor VED (IV)	Komparátor VED (SC)
Náklady (€)				
Lieky	■	■	■	■
Podanie	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
RIZ vs.				
Inkrementálne náklady (€)	–	■	■	■

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 11: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

- Modelovanie rovnakého zotrvania na liečbe RIZ a komparátorov považujeme za zdroj neistoty. Preukázanie štatisticky nesignifikantného rozdielu v niektorých ukazovateľoch klinickej účinnosti medzi intervenciou a komparátormi nemusí automaticky znamenať, že zotrvanie na liečbe je rovnaké. V prípade hodnotenia Rinvoq DR nemodeloval rovnaké zotrvanie na liečbe u komparátorom VED a UST [1]. Modelovanie rovnakého zotrvania na liečbe nepovažujeme za klinicky hodnoverné. Pacient zároveň nemusí liečbu ukončiť len z dôvodu nedostatočnej účinnosti liečby alebo jej netolerovania.
- Spôsob modelovania zotrvania na liečbe v NIHO modeli považujeme za neistý. Nepovažujeme za klinicky hodnoverné, že časť pacientov ukončí liečbu počas indukčnej fázy liečby, po ktorej v udržiavacej fáze pacienti zotrvávajú na liečbe takmer 10 rokov. NIHO nedisponuje priamo TOT krivkou zo štúdie, ktorá by bola najlepším zdrojom informácií k modelovaniu zotrvania na liečbe.

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

- **Akceptujeme** výpočet cieľovej populácie vhodnej na liečbu RIZ podľa DR. DR pri odvodení počtu pacientov vhodných na liečbu vychádzal z NIHO hodnotenia lieku Rinvoq [1]. Prebratie výpočtu cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu liekom Skyrizi z NIHO hodnotenia lieku Rinvoq akceptujeme vzhľadom na rovnaké znenie IO oboch liekov.
- **Neakceptujeme** penetráciu trhu odhadnutú DR ■■■ % v prvom roku s postupným poklesom na ■■■ % v 5. roku. Preferujeme maximálnu penetráciu trhu 15 % v piatom roku s postupným nárastom z 5 % v prvom roku v súlade s hodnotením lieku Rinvoq [1]. Predpokladáme, že penetrácia trhu liekom Skyrizi môže byť maximálne rovná penetrácii trhu liekom Rinvoq (nie vyššia). Klinické dôkazy dodané DR naznačujú, že účinnosť RIZ môže byť ■■■ v porovnaní s UPA (liek Rinvoq) (viac v časti 3.9), predpokladali by sme tak nižšiu penetráciu trhu v prípade hodnotenej intervencie. RIZ je však administrovaný pomocou *on-body* injektoru každých 8 týždňov, preto sa nedá vylúčiť, že pacient môže preferovať tento spôsob administrácie liečby. Nastavili sme preto rovnakú penetráciu trhu týmito dvoma liekmi, čo je však spojené s **významnou neistotou**. Neistota je spojená s nedostatkom informácií o správnosti odhadovanej penetrácie trhu liekom Rinvoq, vzhľadom na krátky čas od zaradenia do ZKL. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch:
 - Dostupné sú dáta z NCZI len o spotrebe balení lieku Rinvoq pre dve štvrtročné obdobia od rozšírenia IO o liečbu pacientov s CD. V uvedených datasetoch nie sú uvedené počty liečených pacientov a ich diagnóza. UPA je z prostriedkov VZP hrazený aj v indikáciách UC, reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a atopickej dermatitídy.
 - Nie je možné odhadnúť počty liečených pacientov, vzhľadom na neznámy podiel pacientov na eskalovanej liečbe.
- Vzhľadom k tomu, že predpokladáme nahrádzanie liečby aj lieku Rinvoq (ktorý nepovažujeme za komparátor, viac v časti 3.8) zahrnuli sme ho do výpočtu čistého dopadu na rozpočet. Toto nastavenie je však spojené s neistotou vzhľadom na neisté zastúpenie lieku Rinvoq v nahrádzanej liečbe. Aplikovali sme do modelu zastúpenie na úrovni 15 % podľa maximálnej penetrácie trhu liekom Rinvoq v NIHO hodnotení 54B [1].
- **Neakceptujeme** nezahrnutie zotrvania na liečbe v modeli dopadu na rozpočet. V prípade hodnotenej intervencie RIZ a komparátorov VED a UST sme aplikovali TOT krivku z FEM. V prípade UPA (liek Rinvoq) sme prevzali krivku zotrvania na liečbe z modelu dopadu na rozpočet z hodnotenia lieku Rinvoq podľa NIHO hodnotenia 54B.
- **Vzhľadom k tomu, že DR nedodal v rámci odpovede na Výzvu č. 1 model dopadu na rozpočet (BIM, z angl. Budget Impact Model), ktorý prepočítava automaticky výsledky sme vytvorili vlastný BIM.**

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIZ v danom období	35	37	39	3	3
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	35	73	112	115
Počet pacientov spolu	35	73	112	115	118
Náklady na Skyrizi pri požadovanej úhrade (■ € / ■ € za balenia 600 mg /360 mg) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklad na Skyrizi pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € / ■ € za balenia 600 mg /360 mg) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (VED, UST a UPA)	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Skyrizi pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Skyrizi pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIZ v danom období	35	37	39
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	35	73
Počet pacientov spolu	35	73	112
Náklady na Skyrizi pri požadovanej úhrade (■ € / ■ € za balenia 600 mg /360 mg) – hrubý dopad	■	■	■
Náklad na Skyrizi pri nákladovo efektívnej úhrade (■ € / ■ € za balenia 600 mg /360 mg) – hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (VED, UST a UPA)	■	■	■
Čistý dopad lieku Skyrizi pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad lieku Skyrizi pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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 vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta poukazujú na podobnosť RIZ v klinických a endoskopických ukazovateľoch voči relevantným komparátorom na základe čoho predpokladáme, že RIZ predstavuje alternatívnu liečbu k uvedeným komparátorom. V prípade indukčnej fázy liečby RIZ viedol k [REDACTED] výsledkom v prípade viacerých ukazovateľov klinickej účinnosti, no v udržiavacej fáze bola účinnosť RIZ podobná s komparátormi. Neboli identifikované žiadne špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie. **DR poskytnutý klinický dôkaz však preukazuje, že účinnosť RIZ je vo viacerých ukazovateľoch [REDACTED] v porovnaní s UPA (30 mg, liek Rinvoq). UPA nepovažujeme za komparátor z dôvodu, že v čase podania žiadosti o zaradenie lieku Skyrizi nebolo právoplatne rozhodnuté o zaradení lieku Rinvoq do ZKL.**

Profesionálne hodnoty (F0007)

Predpokladáme, že klinickí odborníci by ocenili kategorizáciu RIZ v hodnotenej indikácii, nakoľko je súčasťou ECCO odporúčaní. Do hodnotenia sme nedostali vstup od odborníkov z klinickej praxe.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie RIZ 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)

RIZ sa v indukčnej fáze liečby podáva intravenóznou infúziou a v udržiavacej fáze subkutánne. Balenie Skyrizi obsahuje *on-body* subkutánny aplikátor a pacient po zaškolení je schopný si administrovať liečivo sám. Vplyv *on-body* injektora na adhérenciu a zotrvanie na liečbe je otázný.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia DR má RIZ indikovať gastroenterológ na jednom z špecifikovaných pracovísk popísaných v tabuľke vyššie (Tabuľka 1). Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme nedostali vstup od zástupcov pacientov.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V prípade komparátorov a RIZ je liečba v indukčnej fáze podávaná v špecializovaných centrách pre IBD pod dohľadom gastroenterológa. V udržiavacej fáze sa VED aj UST podávajú SC. Predpokladáme, že subkutánny spôsob podania liečiva RIZ pomocou *on-body* injektora minimalizuje nerovnosť prístupu pacientov k liečbe, nakoľko pacienti majú možnosť jednoduchšej aplikácie pomocou tohto zariadenia.

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

RIZ je v indukčnej fáze liečby administrovaný intravenóznou infúziou v zdravotnom zariadení. V udržiavacej fáze si pacient administruje liečivo pomocou *on-body* injektora. U každého z komparátorov je možné užívať liečbu rovnakým spôsobom (IV v indukcii a následne SC).

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti s prebiehajúcou alebo opakovanou infekciou, tuberkulózou (TBC), ako aj tí, ktorí boli nedávno očkovaní, sú povinní túto skutočnosť oznámiť lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Ošetrojúci lekár (alebo zdravotná sestra) je povinný viesť evidenciu o podaných prípravkoch vrátane čísiel ich šarží.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

RIZ sa má v požadovanej indikácii podávať iba dospelým pacientom. Užívaniu RIZ by sa pacientky mali vyhnúť počas tehotenstva. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby RIZ pre matku pri zvažovaní rozhodnutia o ukončení/nezačatí liečby RIZ. U pacientov s chronickou infekciou, recidivujúcou infekciou v anamnéze alebo známymi rizikovými faktormi pre infekciu sa má RIZ používať s opatrnosťou. Liečba RIZ sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodznie alebo nie je adekvátne liečená.

Autori

Ing. Martin Schoeller, PhD.

Ing. Milan Piroš, PhD.

Rola autorov: MS je prvým autorom hodnotenia; MP je druhým autorom hodnotenia.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Schoeller M., Piroš M.: Liečivo rizankizumab (Skyrizi) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí neodpovedali, stratili odpoveď alebo sú nevhodní na biologickú liečbu. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL121; 2025; 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. 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

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] Piros M., Piovarci I., Grajcarova L., Kralovic N., Kozak D., Palencar M.: Liečivo upadacitinib (Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 54B; 2024; Bratislava: NIHO.
- [2] Huorka M. Crohnova choroba, 2009 Solen: Prehľadové články. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/90322776d7600c16edbaebacd01164b8.pdf>
- [3] Baumgart D, Sandborn W. Seminar Crohn's Disease.; 2012. Dostupné z: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2812%2960026-9>
- [4] Pippis EJ, Yacyshyn BR. Clinical and Mechanistic Characteristics of Current JAK Inhibitors in IBD. Inflammatory Bowel Diseases. 2020;27(10):1674-1683. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izaa318>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/27/10/1674/6028654>
- [5] Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease. JAMA. 2021;325(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18936>. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9183209/>
- [6] UpToDate; Peppercorn MA. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. 08/2023
- [7] Štandardný diagnostický a terapeutický postup: 53. metodický list racionálnej farmakoterapie. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čriev. Dostupné z: <https://www.sgssls.sk/data/publikacie/metodicke-listy/mlzapaly-creva-2012-final.pdf>
- [8] Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:348–354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>. Dostupné z: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(15\)00787-9/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(15)00787-9/fulltext)
- [9] ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment (2024). Dostupné online dňa 21.2.2025 na odkaze: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
- [10] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Skyrizi. Dostupné online dňa 21.2.2025 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_sk.pdf
- [11] EMA, Informácie o lieku Skyrizi. Dostupné online dňa 21.2.2025 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
- [12] CRZ.gov.sk; Dodatok č. 1 k zmluve o podmienkach úhrady lieku č. 122/2023. Dostupné online dňa 26.6.2025 na odkaze: <https://www.crz.gov.sk/10873967-sk/dodatok-c-1/>
- [13] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2025 – 28.2.2025. Dostupné online dňa 21.2.2025 na odkaze: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202502>
- [14] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Skyrizi a jeho prílohy, ID konaní 34340, 34341. Dostupné online dňa 21.2.2025 na odkaze: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34340>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34341>
- [15] Štúdia ADVANCE: ClinicalTrials.gov; A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03105128?term=NCT03105128&rank=1>
- [16] Štúdia MOTIVATE: ClinicalTrials.gov; A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104413?term=NCT03104413&rank=1>
- [17] Štúdia FORTIFY: ClinicalTrials.gov; A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease (FORTIFY). Dostupné dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03105102?term=%20NCT03105102&rank=1>
- [18] Štúdia SEQUENCE: ClinicalTrials.gov; Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) (SEQUENCE). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524611?term=NCT04524611&rank=1>
- [19] Štúdia U-EXCEED: ClinicalTrials.gov; A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy (NCT03345836). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345836>
- [20] Štúdia U-EXCEL: ClinicalTrials.gov; A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies (U-EXCEL). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345849>
- [21] Štúdia GEMINI 2: ClinicalTrials.gov; Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (GEMINI II). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00783692>

- [22] Štúdia GEMINI 3: ClinicalTrials.gov; Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (GEMINI III). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01224171>
- [23] Watanabe K, Motoya S, Ogata H, a kol. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses. *Journal of Gastroenterology*. 2019;55(3):291-306. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01647-w>. Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-019-01647-w>
- [24] Štúdia UNITI-1: ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI-1). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369329>
- [25] Štúdia IM-UNITI: ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369355>
- [26] Štúdia VISIBLE 2: ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous (SC) as Maintenance Therapy in Crohn's Disease (CD) (NCT02611817). Dostupné online dňa 24.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611817>
- [27] Štúdia U-ENDURE: ClinicalTrials.gov; A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. Dostupné online dňa 25.3.2025 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345823>
- [28] D'Haens, G., Panaccione, R., Baert, F. a kol. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*, Volume 399, Issue 10340, 2015 – 2030, DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00467-6.
- [29] Ferrante, M., Panaccione, R., Baert, F. a kol. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet*, 2022, Volume 399, Issue 10340, 2031 – 2046, DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4.
- [30] Peyrin-Biroulet, L., Chapman, J.C., Colombel, J.-F. a kol. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, Volume 391, Number 3, 2024, 213-223. DOI: 10.1056/NEJMoa2314585
- [31] NICE, Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease, Committee papers. Dostupné online dňa 31.3.2025 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta888/documents/committee-papers>
- [32] NICE, Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease, Technology appraisal guidance. Dostupné online dňa 29.5.2025 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta888/resources/risankizumab-for-previously-treated-moderately-to-severely-active-crohns-disease-pdf-82613740336837>
- [33] Janáková K., Juračka M.: Liečivo mirikizumab (Omvoh) na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou po predchádzajúcej biologickej alebo cielenej syntetickej liečbe. Zrýchléné hodnotenie lieku ZHL93B; 2024; Bratislava: NIHO.
- [34] ŠÚ SR, Úmrtnostné tabuľky. Dostupné online dňa 29.5.2025 na odkaze: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/jZJLb4MwEIR_DVd7jXmY3gwVxAUIMQkJ9aUiESVUPCJCw98vTXqp1BL2tCt9ox2NBiucYtVk17LI-rJtsmq8X5X1Jm3BXJdwY05OB2EvYxJKGQhHx_splExsrObovYAvDDsCYFFgguCLJHYkpcDpPD38Mxzm6XfR-g6sYuKDBAiXidsK6c30PwGoaXt7rKZe3BK8Af5mrXPHCLzneOWD2Ho620SWDoH1AADyA0yF_MjmC1bloUbDsUaAGAHbsQilxriZ5LskvDIQV mDV5e95l3fosxu7c-r78-VJAw2GYUBF2xZVjo5trcFfkIN76XH6m8TnOhknhVJ8mNU14l_sc0QL/dz/d5/L0lDumlTUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/

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 rizankizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 14.04.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.05.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť model nákladovej efektívnosti o modelovanie nákladov na lieky podľa času na liečbe zo štúdií a rozšíriť časový horizont modelovania z desiatich rokov na celoživotný.	DR v rámci odpovede na výzvu dodal do modelu výpočet nákladov na ■■■ rokov. DR v odpovedi zároveň uvádza, že modelovanie nákladov na liečbu považuje za nadhodnotené, nekorelujúce s klinickou praxou. DR do modelu nezahrnul modelovanie nákladov na základe krivky zotrvania na liečbe. DR uvádza, že prerušenie liečby súvisí len s účinnosťou a bezpečnosťou.	Odpoveď častočne akceptujeme . NIHO požadovalo doplniť modelovanie v celoživotnom horizonte v kontexte výpočtu nákladov na lieky podľa kriviek zotrvania na liečbe. DR v odpovedi na výzvu považoval horizont totožný s trvaním liečby. Neakceptujeme modelovanie nákladov v priebehu celých ■■■ rokov u všetkých pacientov v modeli. V modeli sme zohľadnili pokles počtu liečených pacientov v indukčnej a udržiavacej fáze a maximálnu dĺžku trvania liečby sme upravili na 10 rokov. S <u>neistotou akceptujeme</u> že prerušenie liečby súvisí <u>hlavne</u> s účinnosťou a bezpečnosťou. Modelujeme náklady na hodnotenú intervenciu a komparátory pomocou rovnakého podielu pokračujúcich pacientov na liečbe. Viac v časti 5.1.7.
Zahrnúť do farmako-ekonomického modelu (FEM) náklady na následnú liečbu pacientov.	Vzhľadom na predpoklad rovnakej účinnosti a bezpečnosti, DR predpokladá rovnaké zotrvanie na liečbe a implementáciu rovnakej sekvencie následnej liečby, podľa DR následná liečba nemá vplyv na výsledok. DR dokumentuje tento záver z hodnotiacej správy Českého SÚKL - náklady na následnú liečbu boli v niektorých scenároch zanedbateľné, alebo boli v prospech hodnotenej intervencie. DR uvádza, že v tomto prípade použil najkonzervatívnejší scenár = nezahrnul následnú liečbu.	Odpoveď DR akceptujeme .

Doplniť model dopadu na rozpočet (BIM) o výpočet nákladov na lieky podľa času na liečbe zo štúdie (v súlade s FEM) a zároveň upraviť BIM tak, aby prepočítaval automaticky výsledky pri zmene vstupných parametrov.	DR nedodal BIM s požadovanými úpravami. DR aktualizoval len náklady na lieky. DR tvrdí, že pôvodne predložený model bol v súlade s legislatívou. DR argumentuje, že NIHO by nemalo vykonávať zmeny v dopade na rozpočet, lebo všetky odchýlenia od predpokladaného dopadu znáša DR, nie NIHO.	Odpoveď neakceptujeme. NIHO vytvorilo vlastný BIM, ktorý zohľadňuje všetky požiadavky NIHO.
Vysvetliť, prípadne upraviť navrhované indikačné obmedzenie (IO) lieku Skyrizi.	DR sa v rámci odpovede vyjadril, že je možné upraviť IO nasledovne: „Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na inú biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná“.	Odpoveď akceptujeme. Navrhujeme kategorizačnej komisii zvážiť navrhnutú zmenu IO.