

Liečivo lebrikizumab (Ebglyss) na liečbu závažnej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

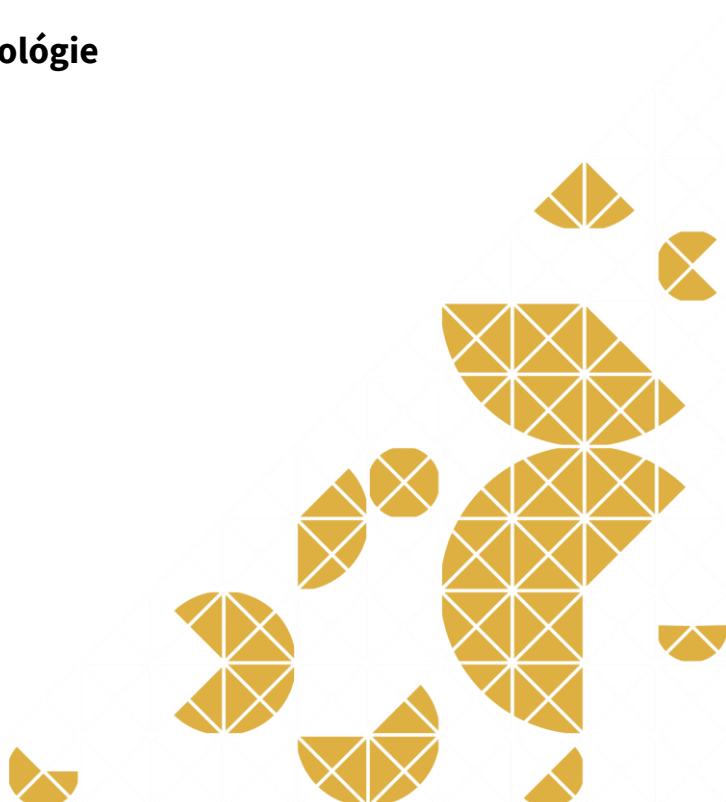
Číslo žiadosti:
35736, 35737

ATC skupina:
D11AH10

ŠÚKL kód:
5061E, 5067E

Publikované dňa:
29.04.2025

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: ZHL147

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)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	19
3.5. Registrácia technológie (A0020)	20
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	20
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	20
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	23
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	23
4.2. Výsledky účinnosti	25
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	29
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	34
7.1. Etická analýza	34
7.2. Organizačné aspekty	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	35
7.4. Právne aspekty	36
8. Zdroje	38
9. Apendix	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	39

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Miera závažnosti AD podľa EASI.	17
Tabuľka 3: Miera závažnosti AD podľa IGA.	17
Tabuľka 4: Prehľad úhrad lieku Ebglyss.	20
Tabuľka 5: Štandardne používaná cieľná systémová liečba u dospievajúcich a dospelých pacientoch so závažnou AD na Slovensku.	21
Tabuľka 6: Percentuálne zastúpenie následnej terapie u pacientov so závažnou AD po zlyhaní systémovej biologickej liečby.	22
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.	23
Tabuľka 8: Odpoveď EASI-75 v 16. týždni v štúdiu ADhere	25
Tabuľka 9: Odpoveď EASI-75 v štúdiu ADvantage	25

Tabuľka 10: Odpoveď IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým znížením v 16. týždni v štúdiu ADhere.....	26
Tabuľka 11: Odpoveď IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým znížením v štúdiu ADvantage.....	27
Tabuľka 12: Zmena v 16. týždni od východiskovej hodnoty EQ-5D-5L analyzovaná pomocou metódy najmenších štvorcov v klinickej štúdiu ADhere.....	28
Tabuľka 13: Zmena DLQI (≥ 4 bodové zlepšenie) v 16. týždni v porovnaní s východiskovým skóre v štúdiu ADhere.....	29
Tabuľka 14: Prehľad AE zaznamenaných do 16. týždňa v štúdiu ADhere a ADvantage.....	29

Obrázky

Obrázok 1: Európske odporúčania (EuroGuiDerm) liečby dospelých pacientov s AD.....	18
Obrázok 2: Európske odporúčania (EuroGuiDerm) liečby detí a dospievajúcich s AD.....	19
Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie ADhere.....	24
Obrázok 4: Dizajn klinickej štúdie ADvantage.....	24
Obrázok 5: Miera odpovede EASI-75 v 16. týždni štúdie ADhere.....	25
Obrázok 6: Miera odpovede EASI-75 v 16. týždni štúdie ADvantage.....	26
Obrázok 7: NMA1 - Pomer šancí (z angl. Odds ratio, OR) (95 % CrI) pre odpoveď EASI-75 pri kombinovanej liečbe vypočítaný pomocou Bayesovského modelu s náhodnými efektmi (random-effects).....	26
Obrázok 8: Odpoveď IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým znížením v 16. týždni štúdie ADhere.....	27
Obrázok 9: Odpoveď IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým znížením v 16. týždni štúdie ADvantage.....	27
Obrázok 10: NMA1 - Pomer šancí (z angl. Odds ratio, OR) (95 % CrI) pre odpoveď IGA 0/1 pri kombinovanej liečbe vypočítaný pomocou Bayesovského modelu s náhodnými efektmi (random-effects).....	28
Obrázok 11: Zmena DLQI u dospelých pacientov, ktorí boli liečení 8 až 16 týždňov vyjadrená ako priemerný rozdiel (MD) s 95 % CI v NMA2 (MD > 0 = väčšie zlepšenie ako DUP, MD < 0 menšie zlepšenie ako DUP).....	29

Použité skratky

ABRO	Abrocitinib
AE	Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)
BARI	Baricitinib
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CrI	Interval kredibility (z angl. Credible Interval)
CYSA	Cyklosporín A
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DLQI	Dermatologický index kvality života (angl. Dermatology Life Quality Index)
DPH	Daň z pridanej hodnoty
DR	Držiteľ registrácie
DUP	Dupilumab
EASI	Index rozsahu a závažnosti ekzému (z angl. Eczema Area and Severity Index)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
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)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
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)
IGA	Globálne hodnotenie skúšajúcich lekárov (z angl. Investigators Global Assessment)
IL-13	Interleukín 13
IO	Indikačné obmedzenie
JAK	Janusova kináza
LEB	Lebrikizumab

LS	Najmenšie štvorce (z angl. Least Squares)
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
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)
NNT	Počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť (z angl. Number Needed to Treat)
OR	pomer šancí (z angl. Odds Ratio)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)
SE	Štandardná chyba (z angl. Standard Error)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
TCI	Topické inhibítory kalcineurínu
TCS	Topické kortikosteroidy
TEAE	Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-Emergent Adverse Events)
TRA	Tralokinumab
UPA	Upadacitinib
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová škála (z angl. Visual Analogue Scale)
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 zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Ebglyss na liečbu závažnej atopической dermatitídy u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších. **Liek Ebglyss nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko nepreukázal nákladovú efektívnosť voči všetkým relevantným komparátorom.** Štandardne hrađenými v predmetnej indikácii sú okrem dupilumabu (DUP) aj cyklosporín A (CYSA), upadacitinib (UPA), abrocitinib (ABRO), baricitinib (BARI). Liek Ebglyss nespĺňa podmienky kategorizácie, keďže dosahuje záporné inkrementálne QALY voči UPA a voči CYSA nebol porovnaný. Žiadosti preto nie je možné vyhovieť podľa §16 ods. 4, písm. h) so zohľadnením §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z. a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z. z. so zreteľom na definíciu komparátora v metodologickej príručke MZ SR k tejto vyhláške.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorenia pre pacienta

- Atopická dermatitída (AD) je chronické ochorenie charakterizované akútnymi fázami relapsu, pri ktorých dochádza k zhoršeniu stavu a k potrebe intenzívnejšej liečby. Kožné prejavy zahŕňajúce suchosť, erytém, edém, lichenifikáciu, exkoriáciu, lúpanie, praskanie pokožky, mokvanie či krvácanie predstavujú záťaž pre pacienta a vedú k zníženej kvalite života. Porušená bariéra kože je navyše rizikom pre vznik infekcií. Okrem kožných prejavov je prítomné aj svrbenie, často zhoršené v noci, ktoré vedie k nespavosti. Manažment liečby pacienta s AD si vyžaduje individuálny prístup. Aktuálne je pre pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu hrađený CYSA, ABRO, UPA a pri neúčinnosti alebo nevhodnosti na CYSA aj DUP a BARI.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **lebrikizumab (LEB) je účinnou látkou lieku Ebglyss**
- Komparátorom je:
 - **cyklosporín A (CYSA)**
 - **baricitinib (BARI)**
 - **upadacitinib (UPA)**
 - **abrocitinib (ABRO)**
 - **dupilumab (DUP)**
- Predpokladáme, že v slovenskej klinickej praxi bude hodnotený liečebný režim aj komparátory používaný prevažne v kombinácii s topickými kortikosteroidmi (TCS), prípadne s topickými inhibítormi kalcineurínu (TCI) v citlivých oblastiach ako prídavná liečba. Použitie prídavnej liečby je v súlade so súhrmi charakteristických vlastností liekov (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Prínos LEB v liečbe dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a starších) pacientov závažnou AD:**
 - **Bol preukázaný voči BARI.** LEB je [REDACTED].
 - **Nebol preukázaný voči UPA, bola preukázaná nižšia účinnosť ako UPA.** LEB je [REDACTED]. Voči UPA 30 mg je LEB [REDACTED] v oboch sledovaných ukazovateľoch a voči UPA 15 mg je [REDACTED] v oboch ukazovateľoch, [REDACTED]. Keďže podľa údajov z prieskumu od DR predstavuje UPA v dávke 30 mg väčšinu ([REDACTED] %) podaní na Slovensku, považujeme túto dávku za reprezentatívnu pre hodnotenie klinickej účinnosti.
 - **Nebol preukázaný voči ABRO a DUP.** [REDACTED], predpokladáme podobný prínos.
 - **Nebol preukázaný voči CYSA kvôli nedostatku dôkazov.** DR nepredložil porovnanie s CYSA. DR sme nevyzvali doplniť porovnanie LEB s CYSA vzhľadom na horšiu účinnosť LEB voči UPA a tým nemožné splnenie podmienky nákladovej efektívnosti.
- Účinnosť bola hodnotená na základe klinických štúdií ADhere a ADvantage, ktoré porovnávali odpoveď na liečbu intervenciou LEB v kombinácii s TCS voči placebo (PLA) s TCS v 16. týždni v populácii

dospelých a dospievajúcich (12 rokov a starších) pacientov so stredne závažnou až závažnou AD. V štúdií ADvantage pacienti po 16-týždňovej indukčnej fáze pokračovali v jednoramennej (LEB + TCS) udržiavacej fáze do 52. týždňa. Prínos intervencie LEB v porovnaní s komparátormi BARI/UPA/ABRO/DUP (všetky podávané spolu s topickou liečbou) bol hodnotený pomocou sieťových metaanalýz (z. angl. Network Meta Analysis, NMA) NMA1 a NMA2. Prínos voči CYSA nebol hodnotený, nakoľko neboli dostupné žiadne štúdie ani nepriame porovnania.

- Mortalita nebola hodnotená ako ukazovateľ účinnosti.
- Miera odpovede indexu rozsahu a závažnosti ekzému (z angl. Eczema Area and Severity Index, EASI) - **EASI-75** v 16. týždni v štúdií ADhere bola pozorovaná u **69,5 % pacientov v ramene LEB + TCS** a **42,2 % pacientov v ramene PLA + TCS**. Rozdiel medzi ramenami predstavuje 26,4 %; 95 % interval spoľahlivosti (CI z angl. confidence interval) 12,1 – 40,8. V štúdií ADvantage bola odpoveď EASI-75 pozorovaná u **68,4 % pacientov v ramene LEB + TCS** a **40,8 % v ramene PLA + TCS**. Rozdiel medzi ramenami predstavuje ■ % (95 % CI ■). V 52. týždni 88,9 % pacientov pôvodne z ramena LEB + TCS a 90,8 % pacientov pôvodne z ramena PLA + TCS dosiahlo EASI-75.
- **Pomer šancí (OR)** pre odpoveď **EASI-75** v 16. týždni (≥ 75 % zníženie EASI oproti východiskovej hodnote) v NMA1 bol:
 - ■ pre **LEB voči BARI 2 mg** (■; 95 % interval kredibility CrI, z angl. credible interval ■), **BARI 4 mg** (■; 95 % CrI ■),
 - ■ pre **LEB voči DUP** (■; 95 % CrI ■), **ABRO 100 mg** (■; 95 % CrI ■), **ABRO 200 mg** (■; 95 % CrI ■), **UPA 15 mg** (■; 95 % CrI ■) a
 - ■ pre **LEB voči UPA 30 mg** (■; 95 % CrI ■).
- Miera odpovede globálneho hodnotenia skúšajúcich lekárov (z angl. Investigators Global Assessment, IGA) - **IGA (0,1) s ≥ 2 -bodovým znížením** v 16. týždni oproti východiskovej hodnote bola v štúdií ADhere bola pozorovaná u **41,2 % pacientov v ramene LEB + TCS** a **22,1 % pacientov v ramene PLA + TCS**. Rozdiel medzi ramenami predstavuje 18,3 % (95 % CI 5,1 – 31,5). V štúdií ADvantage bola miera odpovede pozorovaná u **42,0 % pacientov v ramene LEB + TCS** a **24,5 % v ramene PLA + TCS**. Rozdiel medzi ramenami predstavuje ■ % (95 % CI ■). V 52. týždni 64,4 % pacientov z ramena LEB + TCS a 70,1 % pacientov z ramena PLA + TCS dosiahlo odpoveď IGA (0,1) s ≥ 2 -bodovým znížením.
- **Pomer šancí (OR)** pre odpoveď **IGA (0,1) s ≥ 2 bodovým znížením** v 16. týždni oproti východiskovej hodnote v NMA1 bol:
 - ■ pre **LEB voči BARI 2 mg** (■; 95 % CrI ■), **BARI 4 mg** (■; 95 % CrI ■),
 - ■ pre **LEB voči ABRO 100 mg** (■; 95 % CrI ■), ■ pre **LEB voči DUP** (■; 95 % CrI ■), **ABRO 200 mg** (■; 95 % CrI ■), **UPA 15 mg** (■; 95 % CrI ■) a
 - ■ pre **LEB voči UPA 30 mg** (■; 95 % CrI ■).
- **Zlepšenie kvality života voči komparátorom nebolo preukázané.** Z komparatívneho porovnania kvality života je dostupné iba porovnanie LEB voči DUP. Nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel, LEB bol numericky horší. Štatisticky významné zlepšenie kvality života v ramene LEB + TCS v porovnaní s PLA + TCS bolo pozorované v zmene EQ-5D-5L indexu zdravotného stavu v štúdií ADhere. Na vizuálnej analógovej škále (z angl. Visual Analogue Scale, VAS) EQ-5D-5L nebola pozorovaná štatisticky významná zmena v štúdií ADhere. **Zmena DLQI (≥ 4 bodové zlepšenie)** v 16 týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou bola dosiahnutá u **77,4 % v ramene LEB + TCS** a **58,7 % v ramene PLA + TCS** v štúdií ADhere. Minimálne 4 bodové zlepšenie sa považuje za klinicky významné. Rozdiel predstavuje 17,2 % (95 % CI 0,2 – 34,3).
- **Porovnanie komparatívnej bezpečnosti voči komparátorom nie je dostupné.** Nepredpokladáme významne horší bezpečnostný profil LEB v porovnaní s komparátormi. **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba LEB + TCS v porovnaní s PLA + TCS spojená s vyšším výskytom akýchkoľvek nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (TEAE z angl. treatment-emergent adverse events) (43,4 % vs. 34,8 % v štúdií ADhere a 61,8 % vs. 53,2 % v štúdií ADvantage) a ťažkých TEAE (2,1 % vs. 1,5 % v ADhere a 2,3 %

vs. 0,9 % v ADvantage). V štúdií ADhere bolo viac pacientov s AE vedúcimi k ukončeniu liečby v ramene LEB + TCS (2,1 %) ako v ramene PLA + TCS (0 %).

- **Limitáciou štúdie ADhere a ADvantage je chýbajúce porovnanie s aktívnymi komparátormi** (CYSA, DUP, BARI, ABRO, UPA). Ďalšou limitáciou v prípade štúdie ADhere je krátka dĺžka štúdie bez udržiavacej fázy liečby a v prípade štúdie ADvantage jej nezaslepený dizajn jednoramennej udržiavacej fázy. Nepriame porovnanie NMA1 považujeme za dostatočné pre porovnanie účinnosti LEB voči komparátorom DUP, BARI, ABRO, UPA. **Limitáciou NMA 1 je chýbajúce porovnanie voči CYSA a krátke trvanie liečby v zahrnutých štúdiách, hoci AD je chronické ochorenie.** Limitáciou NMA2 je porovnanie LEB iba voči DUP. Nepreukázanie prínosu LEB voči DUP a ABRO v NMA nie je dôkazom o podobnom účinku liečob. Predpoklad o podobnom prínose je spojený s neistotou.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Odporúčame nevyhovieť žiadosti pretože kritéria kategorizácie nie sú splnené.**
- Aby bolo možné posúdiť nákladovú efektívnosť musí byť hodnotený režim nákladovo-efektívny voči všetkým komparátorom. Prínos LEB voči UPA a CYSA nepovažujeme za dokázaný. Liek Ebglyss nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko aj pri nulovej úhrade by nebola splnená podmienka 7, ods. 2, písm. c), bod 2 zákona, keďže dosahuje záporné inkrementálne QALY voči UPA. Voči CYSA DR nedodal porovnanie. DR sme nevyzvali doplniť porovnanie LEB s CYSA vzhľadom na horšiu účinnosť LEB voči UPA a tým nemožné splnenie podmienky nákladovej efektívnosti. DR nemal možnosť vyjadriť sa v procese hodnotenia k identifikovanému relevantnému komparátoru CYSA a predložiť klinický dôkaz prínosu LEB voči CYSA. Závěry o nepreukázaní prínosu voči CYSA sú preto spojené s neistotou, že neboli identifikované všetky klinické dôkazy.
- Výsledky klinických štúdií považujeme za dostatočné na použitie predpokladu, že liečba LEB nie je horšia ako liečba DUP a ABRO. Z hľadiska kritérií kategorizácie definovaných v §7, ods. 2 zákona 363/2011 Z. z., za relevantné v tomto prípade považujeme aplikovanie písmena c), a teda analýzy minimalizácie nákladov.
- S ohľadom na uvedenú úvahu by ďalšie skúmanie DR predložených podkladov k nákladovej efektívnosti nevedlo k efektívnemu využitiu personálnych kapacít NIHO (a teda aj prostriedkov verejného zdravotného poistenia), keďže by záver ostal rovnaký. Preto sa k nim bližšie nevyjadrujeme.

Dopad na rozpočet

- **Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.**

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	11.12.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	12.12.2024
Vydanie NIHO hodnotenia	29.04.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	139 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva lebrikizumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splníňa lebrikizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva lebrikizumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atopická dermatitída • MKCH-10¹: L20. <p>Populácia podľa EMA²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ebglyss je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ, klinický imunológ a alergológ u pacientov vo veku 12 rokov a starších so závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú biologickú liečbu. <p>Úspešnosť terapie u pacientov vo veku od 12 rokov a dospelých sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.</p> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16, ○ nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24, ○ v prípade výskytu nevládnuteľných nežiaducich účinkov, ○ pri nedostatočnej adherencii na terapiu, ○ pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Lebrikizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Cyklosporín A Baricitinib Upadacitinib Abrocitinib Dupilumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percento pacientov, ktorí dosiahli EASI-75³ (≥ 75 % zníženie EASI oproti východiskovej hodnote) v 16. týždni • Percento pacientov s IGA⁴ (0, 1) a ≥ 2-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote v 16. týždni <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie • DLQI⁶ (index kvality života v rozsahu 0 – 30 bodov; čím vyššie skóre, tým väčší dopad na kvalitu života)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

³ Index rozsahu a závažnosti ekzému (z angl. Eczema Area and Severity Index)

⁴ Globálne hodnotenie skúšajúcich lekárov (z angl. Investigators Global Assessment)

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

⁶ Dermatologický index kvality života (angl. Dermatology Life Quality Index)

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 a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenia NIHO č. 11
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷).
- 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 4.4.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 18.4.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

⁷ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

- 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 ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie

Atopická dermatitída (AD), tiež známa ako atopický ekzém alebo neurodermitída, je chronické zápalové kožné ochorenie sprevádzané najčastejšie začervenaním, suchosťou pokožky a svrbením. AD je epizodické ochorenie s obdobiami vzplanutia a remisie. Zvyčajne nastupuje v detskom veku, u približne polovice pacientov pretrváva do dospelosti, ale môže sa počas nej aj prvýkrát objaviť, tzv. adult onset. Vznik ochorenia a jeho závažnosť sú dané interakciou medzi faktormi genetickými, environmentálnymi, imunologickými, farmakologickými, psychologickými a fyziologickými (bariéra kože) [1].

Približne 85 % prípadov AD sa prejaví vo veku do 5 rokov a 70 % z nich ustúpi v období dospievania. V dospelosti je prítomných 2 - 8 % prípadov AD. Pribeh ochorenia je vo všeobecnosti chronický, ale vhodnou liečbou je možné dosiahnuť remisiu ochorenia. V niektorých prípadoch môže dochádzať aj k spontánnemu vyliečeniu, ktoré môže nastať kedykoľvek v priebehu života pacienta. U jednotlivých pacientov sa intenzita AD môže meniť v závislosti od ročného obdobia prípadne z roka na rok [2].

AD je charakterizovaná obdobiami akútneho zhoršenia nazývaného aj „vzplanutie“, ktoré sa striedajú s obdobiami relatívneho pokoja po liečbe. Vzplanutia majú významný vplyv na kvalitu života, pričom priemerná doba vzplanutia AD predstavuje takmer 4 a pol mesiaca v priebehu jedného roka [2].

Závažnosť a symptómy

Klinické prejavy AD zahŕňajú kožné prejavy ako suchosť, erytém, edém, lichenifikáciu, exkoriáciu, lúpanie, praskanie pokožky, mokvanie, krvácanie. Charakteristickým znakom uvádzaným pacientmi je svrbenie, často zhoršené v noci, ktoré vedie k nespavosti, zníženej kvalite života a predstavuje záťaž pre pacienta aj jeho blízkych. Pacientov zaťažujú aj procedúry starostlivosti o kožu, ktoré vyžadujú pravidelnosť a môžu byť finančne a časovo náročné [2].

Nespavosť v dôsledku AD je prítomná u 47 – 80 % detí a 33 – 90 % dospelých [3]. Vyššia závažnosť ochorenia vedie vo zvýšenej miere k neschopnosti zaspáť, nočnému zobúdzaniu sa a ospalosti počas dňa. Poruchy spánku

negatívne vplyvajú na kvalitu života pacientov a blízkych a znižujú pracovnú schopnosť. AD je spojená s vyššou mierou depresívnych príhod pacientov, úzkosti, rodičovskej depresie, užívania antidepresív a rizika samovrážd [4]. U pacientov sa objavujú aj sociálne prekážky a stigma v súvislosti s kožnými prejavmi ochorenia [1, 5].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klinická diagnóza AD je založená na anamnéze, morfológii, distribúcii kožných lézií a súvisiacich klinických príznakoch. Diagnostické kritéria podľa Hanifina a Rajku z roku 1980 vyžadujú prítomnosť aspoň troch hlavných a troch vedľajších znakov [2].

Hlavné kritéria podľa Hanifina a Rajku (musí byť prítomných 3 a viac symptómov) [2]:

- pruritus,
- typická morfológia a distribúcia prejavov,
- flexurálna lichenifikácia u dospelých pacientov,
- prejavy na tvári a extenzoroch u kojencov a detí,
- priebeh chronický alebo chronicky recidivujúci,
- osobná alebo rodinná anamnéza atopie (astma, alergická rinitída, atopická dermatitída).

Vedľajšie kritéria podľa Hanifina a Rajku (musí byť prítomných 3 a viac symptómov) [2]:

- xeróza kože,
- ichtyóza, palmárna hyperlinearita, keratóza pilaris,
- okamžitá (typ I) reaktivita kožného testu,
- zvýšené hladiny IgE protilátok,
- skorý vek nástupu,
- tendencia ku kožným infekciám (najmä *S. aureus* a Herpes Simplex),
- sklon k nešpecifickej dermatitíde rúk alebo nôh,
- ekzémové prejavy na prsných bradavkách,
- cheilitída,
- recidivujúce konjunktivitídy,
- Dennieho-Morganova infraorbitálna ryha,
- Keratokonus,
- predná subkapsulárna katarakta,
- orbitálne stmavnutie,
- bledosť tváre/erytém tváre,
- pityriasis alba,
- anteriórne krčné záhyby,
- svrbenie pri potení,
- intolerancia na vlnu a lipidové rozpúšťadlá,
- perifolikulárne zvýraznenie,
- potravinová intolerancia,
- priebeh ovplyvnený environmentálnymi/ emocionálnymi faktormi,
- biely dermatografizmus/ oneskorená bledosť.

Na meranie závažnosti AD sa používa niekoľko nástrojov. Pre toho hodnotenie je relevantný index rozsahu a závažnosti ekzému (z angl. Eczema Area and Severity Index, EASI) a globálne hodnotenie skúšajúcich lekárov (z angl. Investigators Global Assessment, IGA) (Tabuľka 2, Tabuľka 3) [2]. V klinických štúdiách relevantných pre toto hodnotenie (ADhere, ADvantage) bola primárnym cieľom miera odpovede EASI-75 v 16. týždni, t.j. zníženie EASI o $\geq 75\%$ oproti východiskovému skóre. Percento pacientov s IGA (0, 1) a ≥ 2 -bodovým znížením oproti východiskovej hodnote v 16. týždni bolo primárnym ukazovateľom v štúdiu ADhere a sekundárnym v štúdiu ADvantage.

Tabuľka 2: Miera závažnosti AD podľa EASI.

EASI	
Popis	Modifikácia indexu PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Hodnotí rozsah a závažnosť AD v 4 oblastiach tela (hlava/krk, trup, horné končatiny, dolné končatiny) a meria 4 klinické príznaky (erytém, indurácia/papulácia, exkoriácia a lichenifikácia).
Referent	Skúšajúci lekár
Rozsah hodnotenia	0 - 72
Definície závažnosti AD u dospelých	Čistá koža = 0 Mierna = 0,1 – 5,9 Stredná = 6,0 – 22,0 Vysoká = 23,0 – 72,0

Zdroj: [2]

Tabuľka 3: Miera závažnosti AD podľa IGA.

Skóre	Popis
0 – Čistá koža	Žiadne príznaky zápalu (žiadny erytém, žiadna indurácia/papulácia, žiadna lichenifikácia, žiadny výtok alebo tvorba krusty). Môže byť prítomná pozápalová hyper- a/alebo hypopigmentácia.
1 – Takmer čistá koža	Sotva postrehnuteľný erytém, sotva postrehnuteľná indurácia/papulácia a/alebo minimálna lichenifikácia. Žiadny výtok alebo tvorba krusty.
2 – Mierna závažnosť	Mierny, ale zreteľný erytém (ružový), mierna, ale zreteľná indurácia/papulácia a/alebo mierna, ale jednoznačná lichenifikácia. Žiadny výtok alebo tvorba krusty.
3 – Stredná závažnosť	Jasne znateľný erytém (matne červený), zreteľne znateľná indurácia/papulácia a/alebo zreteľne znateľná lichenifikácia. Môže byť prítomný výtok alebo krusta.
4 – Vysoká závažnosť	Výrazný erytém (sýto alebo jasne červený), výrazná indurácia/papulácia a/alebo výrazná lichenifikácia. Ochorenie je rozšírené na viacerých častiach tela. Môže byť prítomný výtok alebo krusta.

Zdroj: [2]

V klinických štúdiách ADhere a ADvantage EASI skóre 16 a viac a IGA skóre 3 a viac bolo považované za stredne-závažnú až závažnú formu AD pri východiskovom meraní.

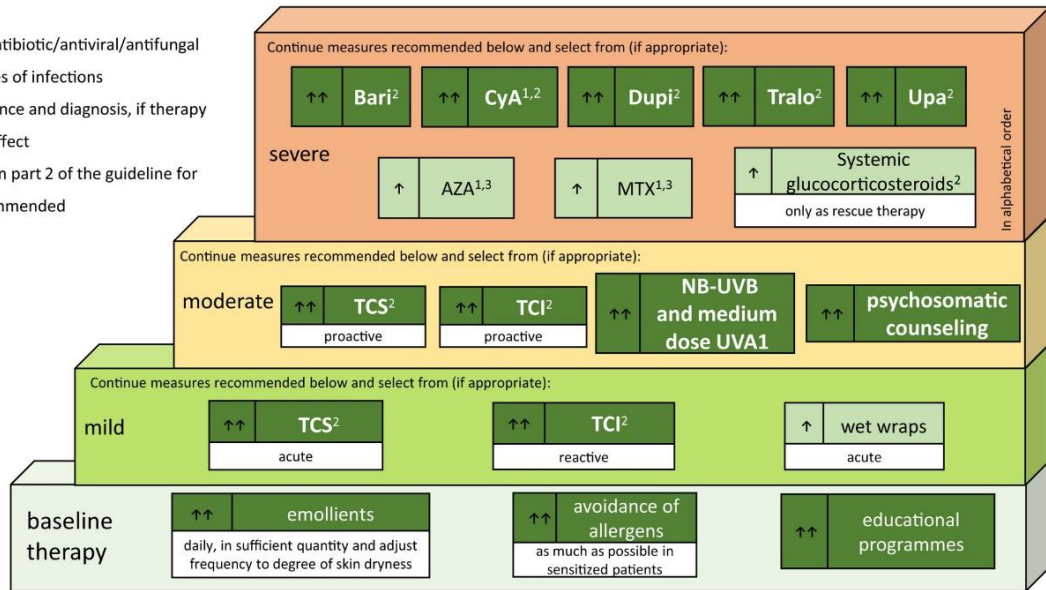
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Nižšie sú uvedené Európske odporúčania pre liečbu AD (EuroGuiDerm) dospelých pacientov (Obrázok 1) a detských a dospelých pacientov (Obrázok 2) z roku 2022. V prípade závažnej AD ide o prídavok systémovej liečby k predchádzajúcim odporúčaným typom liečob ako emolenciá, vyhýbanie sa alergénom, edukácia, topické kortikosteroidy (TCS), topické inhibítory kalcineurínu (TCI), mokré zábaly, fototerapia či psychosomatické poradenstvo. V čase vydania odporúčaní inhibítor Janusovej kinázy (JAK) abrocitinib (ABRO) a systémovej biologickej liečby lebrilizumabom (LEB) nebola schválená v EÚ. Predpokladáme ich postavenie na úrovni cyklosporínu A (CYSA), systémovej biologickej liečby: dupilumabu (DUP), tralokinumabu (TRA) a JAK inhibítorov: baricitinib (BARI), upadacitinibu (UPA). Podľa novších odporúčaní Americkej akadémie alergie, astmy a imunológie z roku 2023 systémovej biologickej liečby DUPI a TRA sú silne odporúčané a liečba JAK inhibítormi (BARI, UPA, ABRO) a CYSA sú podmienene odporúčané [6].

Obrázok 1: Európske odporúčania (EuroGuiDerm) liečby dospelých pacientov s AD.

Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to Table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

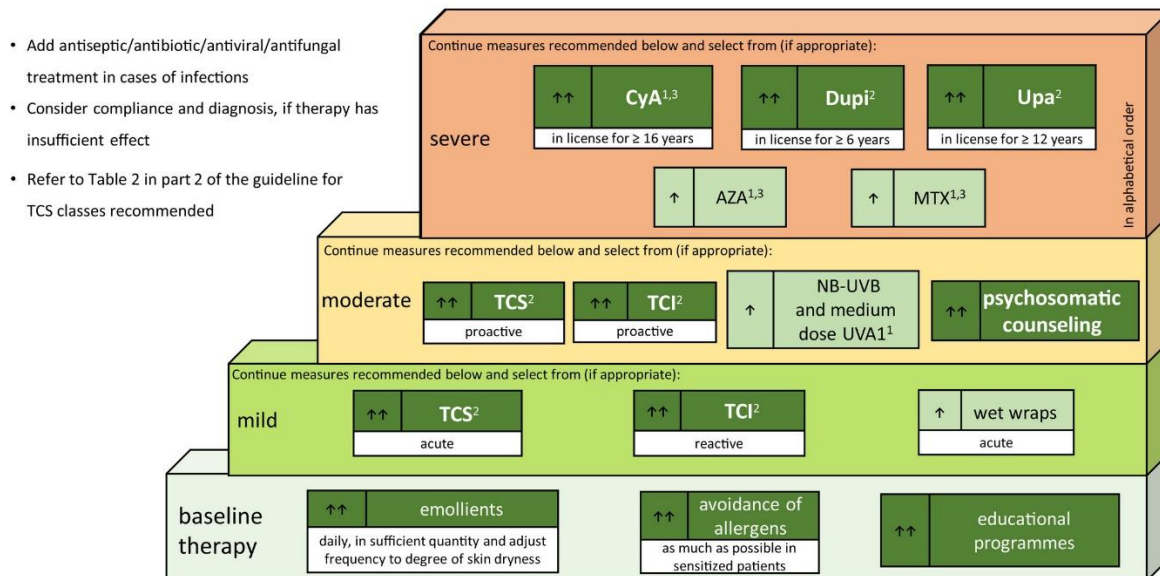
100% Agreement

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

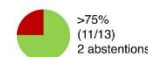
Zdroj: [7]

Obrázok 2: Európske odporúčania (EuroGuiDerm) liečby detí a dospievajúcich s AD.

Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=metothexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Zdroj: [7]

Špecifické odporúčania na liečbu AD na Slovensku nie sú dostupné. DR tvrdí, že manažment pacienta sa na Slovensku riadi medzinárodnými odporúčaniami.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Lebrikizumab (LEB) je monoklonálna protilátka (IgG4), ktorá s vysokou afinitou viaže interleukín 13 (IL-13) a selektívne inhibuje jeho signalizáciu cez komplex receptorov IL-4Rα/IL-13Rα1, čím má znižovať zápalové prejavy pri AD [2].

Odporúčané dávkovanie podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) je 500 mg (2 x 250 mg) v 0. a 2. týždni, následne 250 mg každé dva týždne do 16. týždňa. U pacientov, u ktorých nedošlo ku klinickej odpovedi po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť prerušenie liečby. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou sa môže ďalej zmierniť ochorenie pokračovaním v liečbe každý druhý týždeň až do 24. týždňa. Po dosiahnutí klinickej odpovede je odporúčaná udržiavacia dávka 250 mg každé 4 týždne. Podáva sa subkutánne do stehna, brucha alebo nadlaktia, s odporúčaným striedaním miest vpichu. LEB si môže podávať pacient sám alebo pomocou opatrovateľa po zaškolení. Liek možno kombinovať s TCS alebo TCI v citlivých oblastiach [8].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Ebglyss je v EMA registrovaný od 11/2023 na liečbu stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktuálne ide o jedinú registrovanú terapeutickú indikáciu [2,8].

Liek Ebglyss nemá status lieku na ojedinelé ochorenie a nie je klasifikovaný ako inovatívna liečba [2,8].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Ebglyss v súčasnosti nie je na Slovensku kategorizovaný v žiadnej indikácii, nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie a nebol zdravotnými poisťovňami hradený na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z.z. (tzv. výnimkový režim) [2].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Požadované podmienky úhrady pre jednotlivé balenia lieku Ebglyss:

Tabuľka 4: Prehľad úhrad lieku Ebglyss.

Názov	Doplnok názvu	Požadovaná ÚZP ¹ (10 % DPH ²)	Požadovaná ÚZP (5 % DPH ³)	Navrhovaná neverejná úhrada	Navrhovaná zľava oproti ÚZP (5 % DPH)
Ebglyss 250 mg injekčný roztok v naplnenom pere	sol inj 1x2 ml/250 mg (pero napl.)	1214,91 €	1 159,68 €	■ €	■ %
Ebglyss 250 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	sol inj 1x2 ml/250 mg (striek.inj.napl.skl.)	1214,91 €	1 159,68 €	■ €	■ %

¹ ÚZP: Úhrada zdravotnej poisťovne

² V čase podania žiadosti (12/2024) platila na Slovensku 10 % daň z pridanej hodnoty (DPH) pre lieky.

³ Od 1.1.2025 platí 5 % DPH pre lieky, čím dôjde k zníženiu očakávanej oficiálnej ÚZP.

Zdroj: [2]

Návrh indikačného obmedzenia (IO) [2]:

„Hradenú liečbu môže indikovať dermatovenerológ, klinický imunológ a alergiológ u pacientov vo veku 12 rokov a starších so závažnou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú biologickú liečbu.

Úspešnosť terapie u pacientov vo veku od 12 rokov a dospelých sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

- nedosiahnutie najmenej EASI-50 v týždni 16,
- nedosiahnutie najmenej EASI-75 v týždni 24,
- v prípade výskytu nevládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Požadovaná populácia v navrhovanom IO sa líši od indikácie v SPC. Navrhované IO je užšie z hľadiska stupňa závažnosti (stredne závažná až závažná AD) a je pre kandidátov na systémovú liečbu. Nešpecifikuje telesnú hmotnosť pacientov, v SPC je hmotnostné obmedzenie minimálne 40 kg.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO za relevantné komparátory považuje CYSA, JAK inhibítory: BARI, ABRO, UPA a biologickú liečbu DUP. Predpokladáme, že intervencia aj komparátory sa v slovenskej klinickej praxi budú používať prevažne s TCS alebo s TCI v citlivých oblastiach ako kombinovaná liečba. Kombinovaná liečba je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami aj SPC jednotlivých liekov. Uvedené komparátory nie sú v súlade s návrhom DR. DR za jediný relevantný komparátor považuje DUP.

Podľa Metodickéj príručky MZ SR k vyhláske č. 422/2011 Z. z je komparátor liečebný postup, ktorý je hrađený v klinickej praxi v predmetnej indikácii (alebo o jeho hrađení je už právoplatne rozhodnuté), pričom sa na mechanizmus účinku liečiv neprihliada. Relevantný komparátor je liečivo alebo iná intervencia s minimálne 10 – 20 % podielom v liečbe požadovanej indikácie v reálnej klinickej praxi. Podľa prieskumu Pharm-In dodaného od DR, sa na Slovensku na liečbu závažnej AD používajú všetky komparátory, ktoré NIHO považuje za relevantné [9]. V tabuľke (Tabuľka 5) je uvedené percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv na Slovensku. Zahrnuli sme všetky liečivá so zastúpením aspoň 10 % buď podľa výsledkov z prieskumu alebo podľa dát z NCZI [8]. V prípade zastúpenia CYSA, sú k dispozícii posledné dostupné NCZI dáta účtu poistenca o spotrebe predpísaných liekov z roku 2023, kedy mal relevantné zastúpenie na úrovni 56 % [10]. Novšie dostupné dáta nie sú k dispozícii, príchodom nových liečiv sa zastúpenie CYSA mohlo znížiť, avšak stále predpokladáme zastúpenie vyššie ako 10 %.

Tabuľka 5: Štandardne používaná cielená systémová liečba u dospelých pacientov so závažnou AD na Slovensku.

Liečivo/liečba	Výsledky prieskumu* (%)	NCZI** (%)
Upadacitinib		
Dupilumab		
Abrocitinib		
Najlepšia podporná liečba		
Baricitinib		

* Na základe kvalitatívneho prieskumu, do ktorého boli zapojení 3 odborníci v SR z dermatovenerologických pracovísk, ktorí sa špecializujú na liečbu dospelých pacientov so závažnou AD

** Na základe dát z NCZI z účtu poistenca SR za rok 2022

Zdroj: [9]

DR výber zdôvodnil navrhovaným IO v ktorom uvádza, že pacienti majú byť kandidátmi na systémovú biologickú liečbu. Navrhované IO však nevylučuje, že by títo pacienti boli nevhodní na systémovú liečbu s CYSA alebo JAK inhibítormi (BARI, ABRO, UPA) a nevieme za akých okolností by sa v klinickej praxi rozlišovali pacienti vhodní na systémovú nebiologickú liečbu a systémovú biologickú liečbu. Navyše, v prieskume dodanom od DR, je ako následná liečba po zlyhaní LEB uvedená (Tabuľka 6) v najvyššej miere liečba s UPA (■ %) a následne s ABRO (■ %), z čoho vyplýva, že pacienti vhodní na systémovú biologickú liečbu sú vhodní aj na systémovú nebiologickú liečbu [9]. Vo všeobecnosti nepovažujeme za vhodné upravovať IO vylúčením niektorých komparátorov. Pri niektorých predošlých hodnoteniach to bolo nutné pre splnenie kritérií kvôli nákladovej efektívnosti, nie však pre klinické odôvodnenie (napr. NIHO hodnotenie číslo 62A + dodatok k 62A) [11]. Okrem toho, európske odporúčania (EuroGuiDerm) na rovnakej úrovni odporúčajú použitie CYSA, BARI, DUPI, TRALO, UPA pri liečbe závažnej AD u dospelých a použitie CYSA, DUP, UPA u detí a dospelých. V čase vydania odporúčaní nebol ABRO schválený na európskej úrovni, ale predpokladáme jeho odporúčanie na rovnakej úrovni. Podľa IO platných na Slovensku ABRO je indikovaný pacientom od 18 rokov, ostatné liečivá sú vhodné pre požadovanú populáciu dospelých vo veku 12 rokov a starších.

Tabuľka 6: Percentuálne zastúpenie následnej terapie u pacientov so závažnou AD po zlyhaní systémovej biologickej liečby.

Následná liečba	Pacienti predliečení pri iniciácii liečby lebrikizumabom (%)	Pacienti predliečení pri iniciácii liečby dupilumabom (%)
Dupilumab		
Baricitinib		
Upadacitinib		
Abrocitinib		
Najlepšia podporná liečba		

Zdroj: [2,9]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme: metotrexát, azatioprin a mykofenolát mofetil. Uvedené liečivá sa pri liečbe AD používajú off-label. Z dôvodu off-label použitia, slabšej sily odporúčania podľa EuroGuiDerm a tiež z ich nízkeho percentuálneho zastúpenia na základe dát z účtu poistenca NCZI za rok 2023 ich nepovažujeme za relevantné komparátory.

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 porovnanie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých a dospievajúcich pacientov so závažnou AD, u ktorých bol podávaný LEB a bola povolená prídavná topická liečba s TCS. Za relevantné považujeme 2 RCT (ADhere, ADvantage) (Tabuľka 7). V prípade štúdie ADhere bolo povolená aj prídavná liečba s TCI v citlivých oblastiach.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

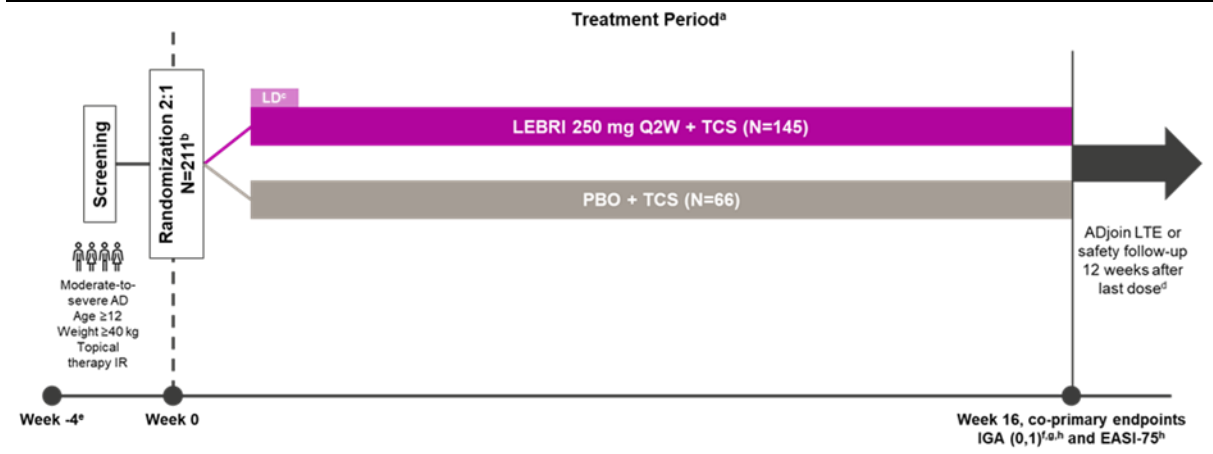
NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04250337	ADhere	LEB + TCS	PLA + TCS	211 (145 : 66)	ukončená
NCT05149313	ADvantage	LEB + TCS	PLA + TCS	331 (220 : 111)	ukončená

LEB – lebrikizumab; TCS –topické kortikosteroidy; PLA - placebo

Zdroj: [2, 12, 13]

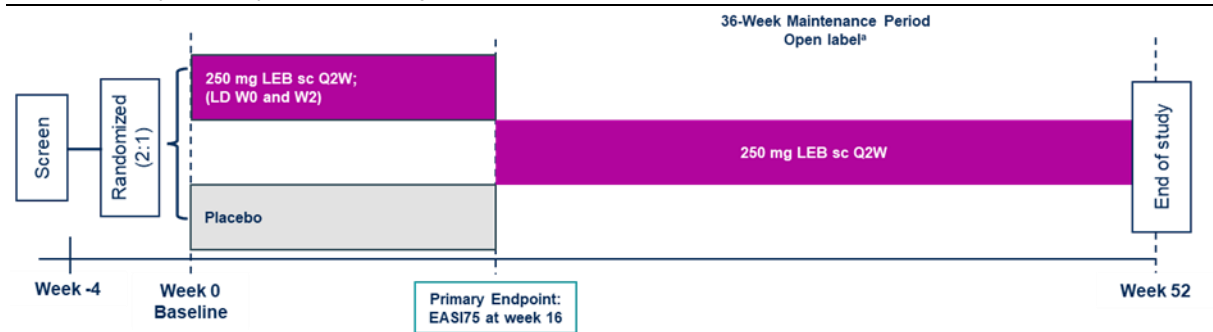
ADhere a ADvantage sú randomizované, dvojito-zaslepené, placebo (PLA) kontrolované (ADvantage iba počas indukčnej 16. týždňovej fázy, v udržiavacej fáze je jednoramenná bez PLA) klinické štúdie fázy 3 skúmajúce účinnosť a bezpečnosť LEB v kombinácii s TCS u dospelých a dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou AD. V štúdiu ADvantage boli zahrnutí iba pacienti, ktorí nedosiahli adekvátnu odpoveď na liečbu s CYSA alebo je u nich CYSA kontraindikovaný.

Obrázok 3: Dizajn klinickej štúdie ADhere.



Zdroj: [2]

Obrázok 4: Dizajn klinickej štúdie ADvantage.



Zdroj: [2]

DR predložil navyše ďalšie 3 štúdie (ADvocate 1, ADvocate 2, ADjoin), ktoré nereportujeme nakoľko v štúdiách ADvocate 1 a ADvocate 2 bolo zakázané používanie TCS v iniciačnej fáze liečby. Predpokladáme, že štúdie ADhere a ADvantage, kde pacienti mohli používať TCS relevantnejšie vystihujú klinickú situáciu. Štúdia ADjoin je prebiehajúca klinická štúdia skúmajúca dlhodobú účinnosť a bezpečnosť do ktorej boli zahrnutí pacienti z ADvocate 1, ADvocate 2 a ADhere.

Nakoľko všetky RCT sú placebom kontrolované, pri hodnotení reportujeme výsledky sieťových metaanalýz (z. angl. Network Meta Analysis, NMA). Z NMA1 (NMA Almirall, 2023), reportujeme údaje o účinnosti kombinovanej terapie (systémová terapia s TCS), z NMA2 (NMA Drucker et al., 2024) reportujeme údaje o kvalite života [14,15]. Obe NMA boli vykonané pomocou Bayesovského modelu s náhodnými efektmi (random-effects). Nebolo predložené žiadne nepriame porovnanie pre zhodnotenie komparatívnej bezpečnosti.

NMA1 porovnáva LEB v kombinácii s TCS s DUP, ABRO, BARI, UPA v kombinácii s TCS. Pre hodnotenie relevantné cieľové parametre boli odpoveď EASI-75 a IGA (0, 1) s ≥ 2-bodovým zlepšením v 16. týždni [2]. NMA2 porovnáva DUP s LEB. Pre hodnotenie bol relevantný cieľový parameter zmena dermatologického indexu kvality života (angl. Dermatology Life Quality Index, DLQI) u dospelých pacientov liečených 8 až 16 týždňov [15].

DR navyše predložil 3 ďalšie NMA (NMA Silverberg et al. 2023, NMA Chu et al. 2023, NMA Foley et al. 2024) a 1 nepriame porovnanie upravené párovaním (z. angl. Matching-adjusted treatment comparison, MAIC) (2023). Tieto štúdie zahrňali dáta zo štúdií ADvocate 1, ADvocate 2 (Silverberg et al., Foley et al., MAIC) alebo iba údaje o bezpečnosti a kvalite živote, nie však komparatívnej (Chu et al.) a preto sme ich nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti [2].

Čas analýzy dát

DR predložil najnovšie dáta zo štúdie ADhere, ktoré majú čas analýzy dát (z angl. data cut-off, DCO) v 12/2021 a zo štúdie ADvantage dáta s výsledkami 16-týždňovej indukčnej fázy s DCO v 04/2023. V súčasnosti sú dostupné už aj dáta z udržiavacej fázy (do 52. týždňa liečby) [13]. Zo štúdie ADvantage reportujeme najmä údaje z DCO 04/2023 nakoľko do NMA1 a NMA2 vstupujú výsledky z 16-týždňovej indukčnej fázy. Navyše následná udržiavacia fáza bola v štúdiu ADvantage jednoramenná, čo nie je relevantné pre hodnotenie klinickej účinnosti. Dĺžka liečby v štúdiu ADhere bola 16 týždňov a v štúdiu ADvantage 16 týždňov indukčná fáza + 38 týždňov udržiavacia (spolu 52 týždňov).

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

AD nemá vplyv na mortalitu pacientov. Z uvedeného dôvodu preto nebola v relevantných klinických štúdiách sledovaná ako ukazovateľ klinickej účinnosti a hodnotená.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

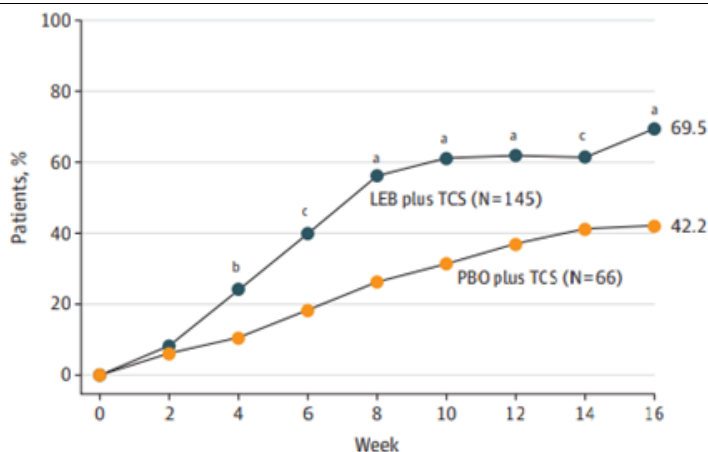
Miera odpovede EASI-75 v 16. týždni

Tabuľka 8: Odpoveď EASI-75 v 16. týždni v štúdiu ADhere

EASI-75 v 16. týždni	LEB + TCS (n = 145)	PLA + TCS (n = 66)
Počet pacientov	101/145	28/66
% pacientov	69,5 (61,9 – 77,2)	42,2 (30,1 – 54,4)
Rozdiel % (95 % CI)	26,4 (12,1 – 40,8)	
p hodnota	< 0,001	

Zdroj: [2]

Obrazok 5: Miera odpovede EASI-75 v 16. týždni štúdie ADhere



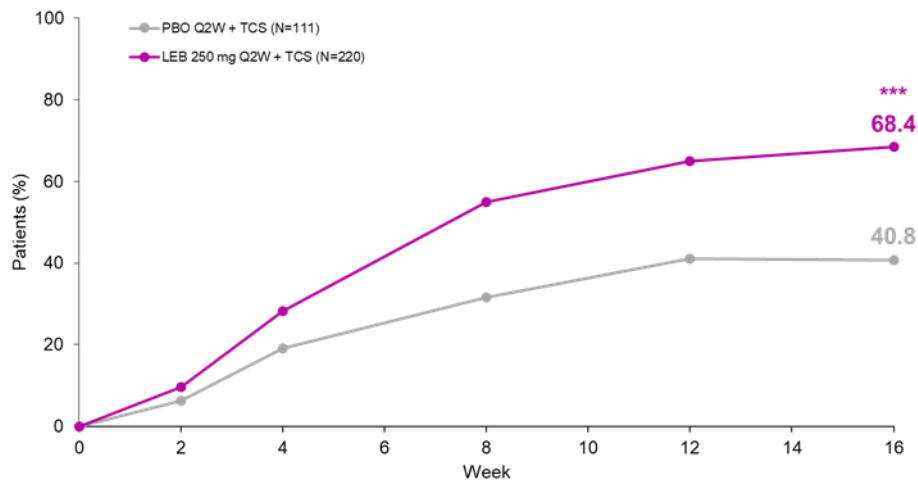
Zdroj: [2]

Tabuľka 9: Odpoveď EASI-75 v štúdiu ADvantage

EASI-75 v 16. týždni	LEB + TCS (n = 220) v indukčnej fáze	PLA + TCS (n = 111) v indukčnej fáze
Počet pacientov	█	█
% pacientov	68,4	40,8
Rozdiel % (95 % CI)	█	
p hodnota	< 0,001	
EASI-75 v 52. týždni	LEB + TCS v indukčnej fáze, následne LEB každé dva týždne (n = 212)	PLA + TCS v indukčnej fáze, následne LEB každé dva týždne (n = 100)
% pacientov	88,9	90,8

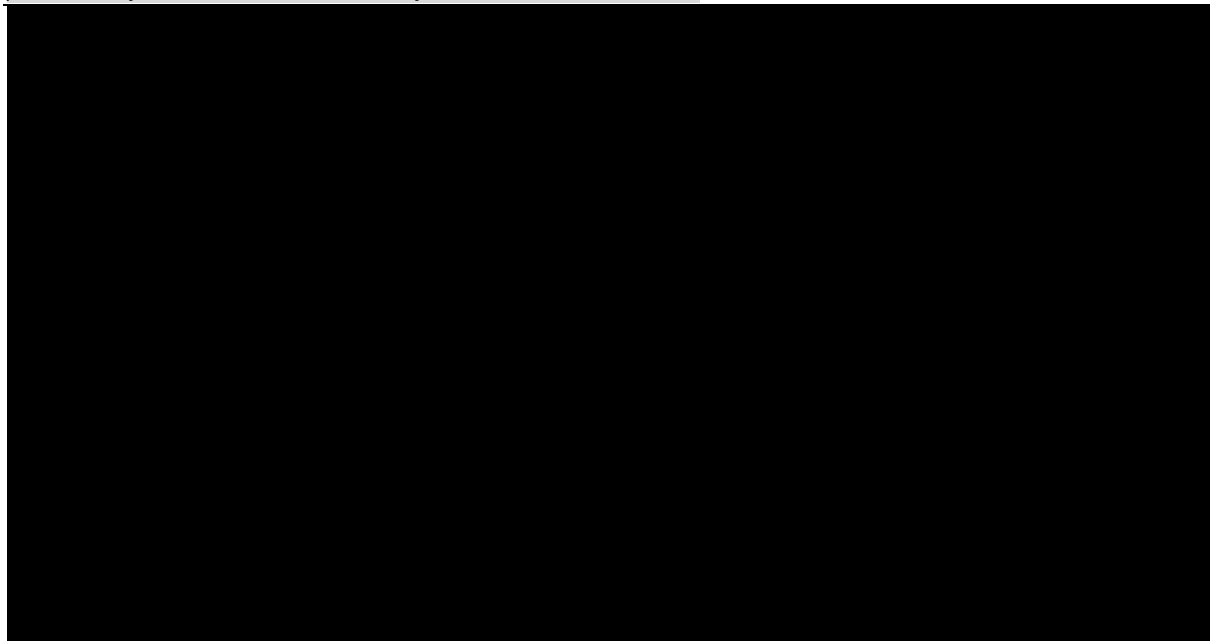
Zdroj: [2,13]

Obrázok 6: Miera odpovede EASI-75 v 16. týždni v štúdiu Advantage



Zdroj: [2]

Obrázok 7: NMA1 - Pomer šancí (z angl. Odds ratio, OR) (95 % CrI) pre odpoveď EASI-75 pri kombinovanej liečbe vypočítaný pomocou Bayesovského modelu s náhodnými efektmi (random-effects)



Tmavo zelená/červená – komparátor je štatisticky lepší/horší ako referencia (porovnanie stĺpec/komparátor vs. riadok/referencia)

Svetlo zelená/červená – pravdepodobnosť odpovede je numericky vyššia/nížšia pre komparátor v porovnaní s referenciou (porovnanie stĺpec/komparátor vs. riadok/referencia)

Zdroj: [14]

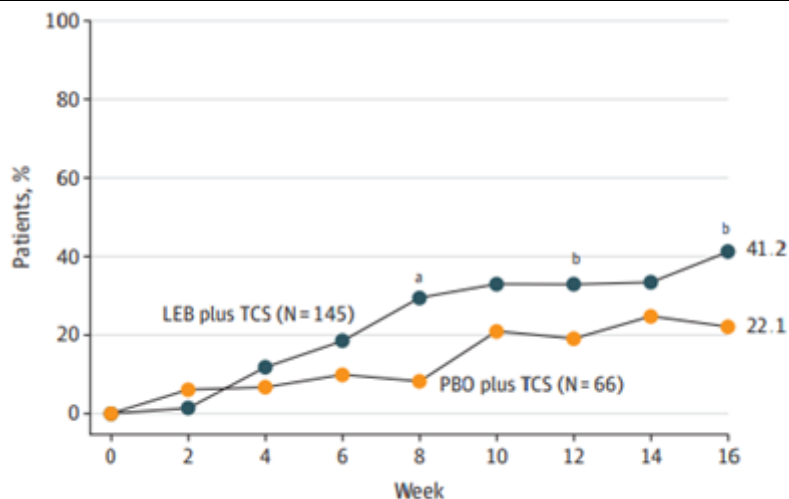
IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým zlepšením oproti východiskovej hodnote v 16. týždni

Tabuľka 10: Odpoveď IGA (0, 1) s ≥ 2 -bodovým znížením v 16. týždni v štúdiu Adhere

	LEB + TCS (n = 145)	PLA + TCS (n = 66)
počet pacientov	60/145	15/66
% pacientov	41,2 (33,0 – 49,4)	22,1 (11,6 – 32,7)
Rozdiel % (95 % CI)	18,3 (5,1 - 31,5)	
p hodnota	0,011	

Zdroj: [2,12]

Obrázok 8: Odpoveď IGA (0, 1) \geq 2-bodovým znížením v 16. týždni štúdie ADhere



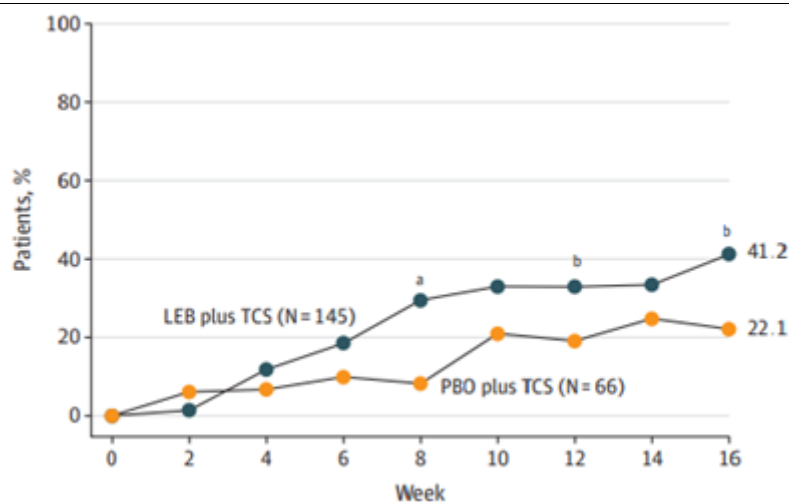
Zdroj: [2]

Tabuľka 11: Odpoveď IGA (0, 1) \geq 2-bodovým znížením v štúdiu ADvantage

	LEB + TCS (n = 220) v indukčnej fáze	PLA + TCS (n = 111) v indukčnej fáze
IGA (0, 1) \geq 2 bodovým znížením v 16. týždni		
Počet pacientov	■	■
% pacientov	42,0	24,5
Rozdiel % (95 % CI)	■	
p hodnota	< 0,01	
IGA (0, 1) \geq 2 bodovým znížením v 52. týždni	LEB + TCS v indukčnej fáze, následne LEB každé dva týždne	PLA + TCS v indukčnej fáze, následne LEB každé dva týždne
% pacientov	64,4	70,1

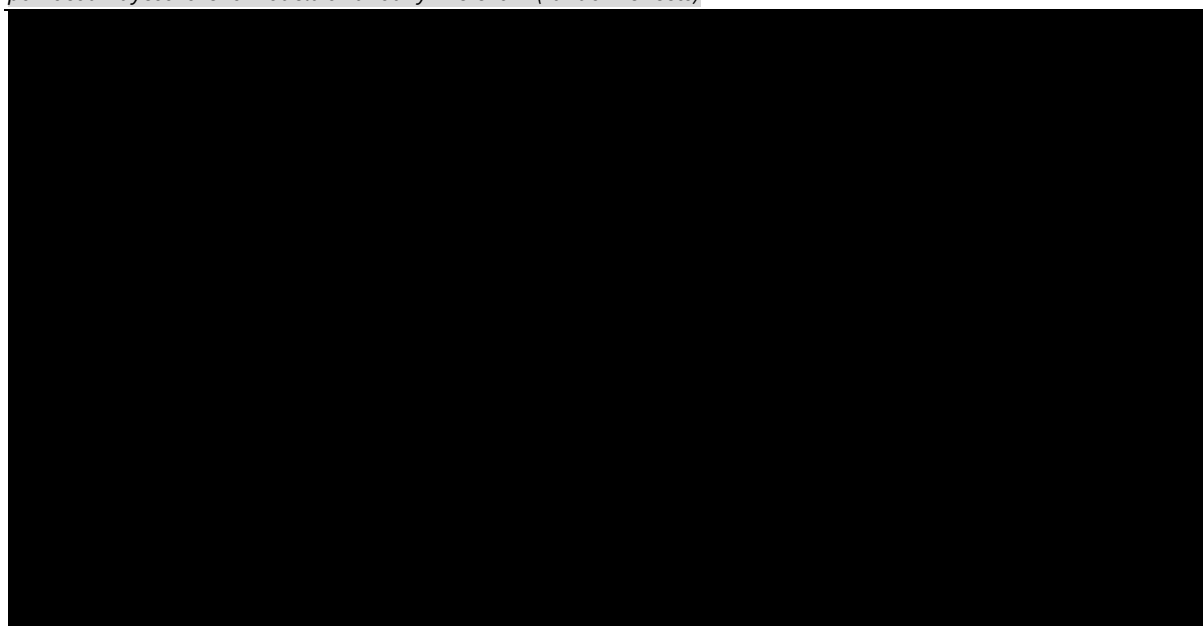
Zdroj: [2,13]

Obrázok 9: Odpoveď IGA (0, 1) \geq 2-bodovým znížením v 16. týždni štúdie ADvantage



Zdroj: [2]

Obrázok 10: NMA1 - Pomer šancí (z angl. Odds ratio, OR) (95 % CrI) pre odpoveď IGA 0/1 pri kombinovanej liečbe vypočítaný pomocou Bayesovského modelu s náhodnými efektmi (random-effects)



Tmavo zelená/červená – komparátor je štatisticky lepší/horší ako referencia (porovnanie stĺpec/komparátor vs. riadok/referencia)

Svetlo zelená/červená – pravdepodobnosť odpovede je numericky vyššia/nížšia pre komparátor v porovnaní s referenciou (porovnanie stĺpec/komparátor vs. riadok/referencia)

NNT – počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť (z angl. number needed to treat)

Zdroj: [14]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Tabuľka 12: Zmena v 16. týždni od východiskovej hodnoty EQ-5D-5L analyzovaná pomocou metódy najmenších štvorcov v klinickej štúdii ADhere

	EQ-5D-5L VAS		EQ-5D-5L (index zdravotného stavu pre Spojené kráľovstvo)	
	LEB + TCS (n = 143)	PLA + TCS (n = 65)	LEB + TCS (n = 143)	PLA + TCS (n = 65)
LS priemerná (SE)	10,1 (1,8)	6,5 (2,4)	0,15 (0,02)	0,05 (0,03)
LS priemerný rozdiel (SE)	3,6 (2,4)		0,1 (0,03)	
p-hodnota			< 0,001	

VAS: vizuálna analógová škála (z angl. Visual Analogue Scale), LS: najmenšie štvorce (z angl. least squares), SE: štandardná chyba (z angl. Standard Error)

Zdroj: [2]

V štúdii ADvantage sa EQ-5D-5L dotazníky nezbierali.

DLQI je validovaný dermatologický dotazník, ktorý vyplňa pacient. Pozostáva z 10 otázok týkajúcich sa aktivít, osobných vzťahov, symptómov a pocitov, oddychu, práce a školy, terapie. Rozsah indexu kvality života je 0 – 30 bodov; čím vyššie skóre, tým väčší dopad na kvalitu života [1].

Tabuľka 13: Zmena DLQI (≥ 4 bodové zlepšenie) v 16. týždni v porovnaní s východiskovým skóre v štúdiu Adhere

DLQI ≥ 4 bodové zlepšenie v 16. týždni v porovnaní s východiskovým skóre		
	LEB + TCS (n = 145)	PLA + TCS (n = 65)
Počet pacientov	81/105*	28/48**
% pacientov	77,4 (69,3 – 85,5)	58,7 (44,1 – 73,2)
Rozdiel % (95 % CI)	17,2 (0,1 – 34,3)	

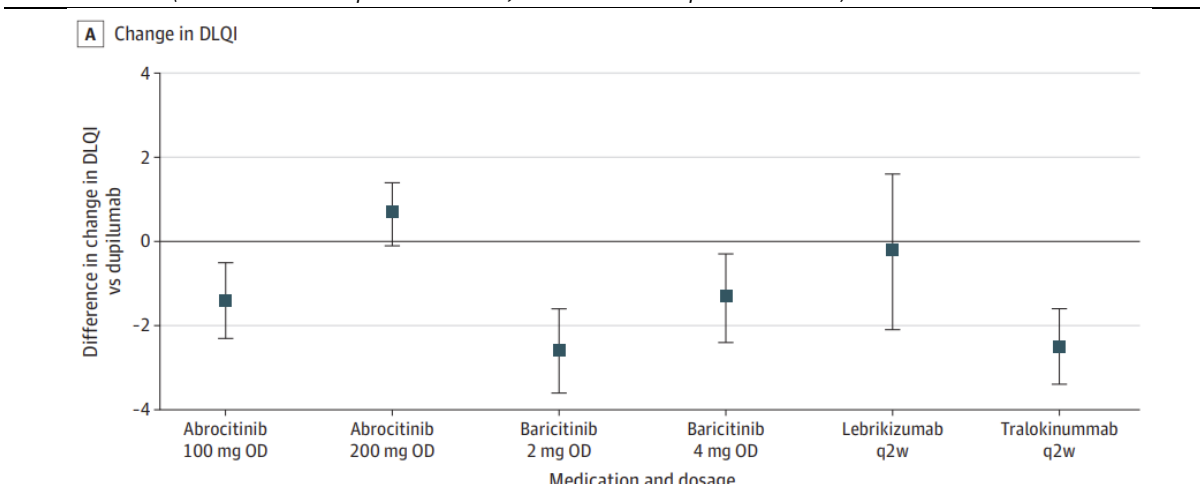
* Pacienti (>16 rokov), ktorí vyplnili DLQI na začiatku štúdie; n = 105

** Pacienti (>16 rokov), ktorí vyplnili DLQI na začiatku štúdie; n = 48

Zdroj: [12]

Pre štúdiu ADvantage zmena DLQI nie je verejne k dispozícii a DR údaje nedodal.

Obrázok 11: Zmena DLQI u dospelých pacientov, ktorí boli liečení 8 až 16 týždňov vyjadrená ako priemerný rozdiel (MD) s 95 % CI v NMA2 (MD > 0 = väčšie zlepšenie ako DUP, MD < 0 menšie zlepšenie ako DUP).



Zdroj: [15]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Hodnotené ukazovatele

V prípade hodnotenia LEB reportujeme nasledujúce nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE)
- Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. treatment-emergent adverse events, TEAE),
- AE vedúce k ukončeniu liečby

4.4. Výsledky bezpečnosti

Tabuľka 14: Prehľad AE zaznamenaných do 16. týždňa v štúdiu Adhere a ADvantage

	n (%) pacientov v 16. týždni			
	ADhere		ADvantage	
	LEB + TCS (n = 145)	PLA + TCS (n = 66)	LEB + TCS (n = 145)	PLA + TCS (n = 66)
Akákoľvek TEAE	63 (43,4)	23 (34,8)	136 (61,8)	59 (53,2)
Mierne	32 (22,1)	12 (18,2)	-	-
Stredne ťažké	28 (19,3)	10 (15,2)	-	-
Ťažké	3 (2,1)	1 (1,5)	5 (2,3)	1 (0,9)
SAEs	2 (1,4)	1 (1,5)	3 (1,4)	1 (0,9)
Úmrtie	0	0	0	0
AE vedúce k prerušeniu liečby	3 (2,1)	0	2 (0,9)	2 (1,8)

Zdroj: [2]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Relevantné údaje ku komparatívnej bezpečnosti nie sú k dispozícii z klinických štúdií ani z nepriamych porovnaní.

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

Pacientom, prípadne ošetrovateľom, je potrebné pred použitím poskytnúť náležité školenie týkajúce sa podávania LEB. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta [8].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

ADhere

V súlade s hodnotením NICE považujeme dizajn štúdie ADhere a jej validitu za dostatočnú s nízkym rizikom skreslenia [16, str. 397]. Za limitáciu štúdie považujeme chýbajúce porovnanie s aktívnym komparátorom (DUP, CYSA, JAK inhibítory ABRO, BARI, UPA) a krátku dĺžku štúdie bez udržiavacej fázy.

ADvantage

V súlade s hodnotením NICE dizajn indukčnej fázy štúdie ADvantage považujeme za dostatočný s nízkym rizikom skreslenia. Dizajn jednoramennej udržiavacej fázy nepovažujeme za dostatočný, nakoľko nezaslepený dizajn je spojený s vysokým rizikom skreslenia [16, str. 397]. Rovnako ako v prípade štúdie ADhere za limitáciu štúdie považujeme chýbajúce porovnanie s aktívnym komparátorom (DUP, CYSA, JAK inhibítory ABRO, BARI, UPA) a krátke trvanie PLA kontrolovanej časti štúdie.

NMA1

V NMA1 bolo zahrnutých 16 štúdií s kombinovanou terapiou (systémová liečba + TCS). Autori štúdie vykonali hodnotenie rizika skreslenia podľa Cochrane risk of bias assessment tool. Väčšina štúdií bola hodnotená ako s malým rizikom skreslenia. Z hľadiska heterogenity, jedna štúdia reportovala výsledky iba z populácie adolescentov, v ostatných štúdiách bol vek relatívne homogénny. 3 štúdie zahŕňali iba ázijskú rasu a 3 štúdie iba bielu rasu. Iba 9 zo 16 štúdií reportovalo východiskovú telesnú hmotnosť. EASI a IGA východiskové skóre boli dobre reportované. Pozorovaná bola vysoká variabilita v miere odpovedi EASI-50 v ramene PLA, ktorá bola medzi 25 % až 80 % [14]. V súlade s hodnotením NICE považujeme výber jednotlivých štúdií za vhodný pre nepriame porovnanie [16, str. 441]. Neistotu prináša vylúčenie štúdie JADE DARE (porovnávajúca ABRO vs. DUP v kombinovanej terapii). DR ako dôvod nezahrnutia uvádza, že táto štúdia nie je placebo kontrolovaná. Stotožňujeme sa s vyjadrením NICE, že táto štúdia mohla byť zaradená a prepojená v sieti zahrnutých štúdií [16, str. 443 a 444]. Ďalšou limitáciou boli rozdiely v rámci použitia TCS (rôzne druhy, sila, frekvencia podávania, či rozhodoval o podaní pacient alebo skúšajúci), ktoré mohli skresliť hlásené miery odpovede [16, str. 107].

NMA2

V NMA2 bolo zahrnutých 97 RCT štúdií. Autori štúdie vykonali hodnotenie rizika skreslenia podľa RoB: Cochrane risk of bias tool. Väčšina štúdií bola hodnotená ako s malým rizikom skreslenia. Autori sa nevyjadrujú k heterogenite populácií v zahrnutých štúdiách. Limitáciou NMA2 je porovnanie LEB iba voči DUP.

Externá validita

ADhere

Štúdia ADhere bola vykonaná na dospelých a dospievajúcich (≥ 12 rokov) pacientoch so stredne závažnou až závažnou AD s minimálnou telesnou hmotnosťou 40 kg, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na topické liečivá. Pacienti počas štúdie užívali LEB v kombinácii s TCS. Populácia je vhodná pre hodnotenie LEB v požadovanej indikácii. V štúdií bola zahrnutá iba indukčná fáza (16. týždňov). Predpokladáme, že v prípade odpovede na liečbu budú pacienti na Slovensku pokračovať v liečbe.

ADvantage

Štúdia ADvantage bola vykonaná na dospelých a dospelievajúcich (≥ 12 rokov) pacientoch so stredne závažnou až závažnou AD s minimálnou telesnou hmotnosťou 40 kg, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď na CYSA alebo je im liečba CYSA kontraindikovaná. Pacienti počas štúdie užívali LEB v kombinácii s TCS. Populácia je vhodná pre hodnotenie LEB v požadovanej indikácii.

NMA1

NMA1 zahŕňala 16 RCT štúdií s kombinovanou terapiou (systémová liečba + TCS) na liečbu dospelých a dospelievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou AD. Populácia je vhodná pre hodnotenie LEB v požadovanej indikácii.

NMA2

NMA2 zahŕňala RCT štúdie s prevažne dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou AD, ktoré trvali 8 až 16 týždňov. Za limitáciu NMA2 považujeme zahrnutie štúdií s kratším trvaním ako 16 týždňov. Vzhľadom na požadované indikačné obmedzenie predpokladáme trvanie liečby LEB minimálne 16 týždňov (ak sa nevyskytnú nezvládnuteľné AE). Ďalšou limitáciou je zahrnutie primárne dospelaj populácie, štúdie s dospelievajúcimi pacientmi boli zahrnuté len v prípade ak väčšina populácie bola dospelá, nakoľko požadovaná populácia zahŕňa dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 a starších.

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?

Odporúčame nevyhovieť žiadosti pretože kritéria kategorizácie nie sú splnené.

Relevantným komparátorom v slovenskej praxi je CYSA, UPA, BARI, ABRO, DUP. Aby bolo možné posúdiť nákladovú efektívnosť, musí byť hodnotený režim nákladovo-efektívny voči všetkým komparátorom. Prínos LEB voči UPA a CYSA považujeme za nepreukázaný. LEB nespĺňa podmienky kategorizácie, nakoľko aj pri nulovej úhrade by nebola splnená podmienka 7, ods. 2, písm. c), bod 2 zákona, keďže dosahuje záporné inkrementálne QALY voči UPA. Voči CYSA DR nedodal porovnanie. DR sme nevyzvali doplniť porovnanie LEB s CYSA vzhľadom na nepreukázanie prínosu LEB voči UPA a tým nemožné splnenie podmienky nákladovej efektívnosti. Zároveň výsledky klinických štúdií považujeme za dostatočné na použitie predpokladu, že liečba LEB nie je horšia ako liečba DUP a ABRO. Z hľadiska kritérií kategorizácie definovaných v §7, ods. 2 zákona 363/2011 Z. z., za relevantné v tomto prípade považujeme aplikovanie písmena c), a teda analýzy minimalizácie nákladov.

S ohľadom na uvedenú úvahu by ďalšie skúmanie DR predložených podkladov k nákladovej efektívnosti nevedlo k efektívnemu využitiu personálnych kapacít NIHO (a teda aj prostriedkov verejného zdravotného poistenia), keďže by záver ostal rovnaký. Preto sa k nim bližšie nevyjadrujeme.

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?

Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

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

7.1. Etická analýza

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

Ako je bližšie diskutované v závere, LEB v porovnaní s CYSA a UPA klinický prínos nepreukázal. LEB preukázal prínos voči BARI a predstavuje podobný klinický prínos voči DUP a ABRO.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady LEB na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

Rovnosť (F0012, G0007)

Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti

7.2. Organizačné aspekty

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

LEB je podávaný subkutánne v domácom prostredí. V udržiavacej fáze sa podáva každé 4 týždne. V porovnaní s komparátormi ide o menej časté podávanie, čo môžu pacienti vnímať pozitívne. Pacienti, poprípade ich ošetrovatelia, majú byť pred použitím LEB zaškolení ohľadne jeho podávania.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Na základe navrhovaného preskripčného obmedzenia by mal rozhodovať o tom, či je pacient spôsobilý na liečbu LEB dermatovenerológ, klinický imunológ a alergiológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu. Podľa patientskej organizácie, ktorá poskytla vstup do hodnotenia NICE, pacienti očakávajú rýchly nástup účinku a prijateľný bezpečnostný profil LEB. Ako nevýhodu vnímajú konjunktivitídu, ktorá bola identifikovaná ako bežný AE v klinických štúdiách [16, str. 318]. Pacienti vnímajú LEB ako novú možnosť liečby, nakoľko sa často cítia beznádejne, že im nič nezaberá. Liečba ekzému je špecifická pre každého pacienta a existuje potreba dostupnosti rôznych liečiv, aby boli dostupné možnosti pre každého pacienta [16, str. 309].

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k rovnosti v prístupe liečbe LEB.

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

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu. AD významne ovplyvňuje život pacientov, môže mať vplyv na psychické zdravie a sociálne interakcie, nakoľko sa pacienti môžu hanbiť za svoj vzhľad. Svrbenie výrazne ovplyvňuje spánok a časté škriabanie môže viesť k poškodeniu pokožky a zvýšeniu rizika infekcie. Starostlivosť o ekzém predstavuje aj časovú záťaž kvôli častej aplikácii emolencií [16, str. 316]. Efektívna liečba môže prispieť k zlepšeniu kvality života.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky lieku. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo môže zlepšiť a skvalitniť život; ako dlho bude nutné liečivo užívať a aké sú mílniky a ciele liečby.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Bezpečnosť a účinnosť LEB u detí do 12 rokov alebo dospelých vo veku 12 až 17 s hmotnosťou menej ako 40 kg nebola doteraz stanovená. LEB je kontraindikovaný pri precitlivenosti na ktorúkoľvek z pomocných látok, ktoré obsahuje. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s infekciami helmintmi. Pacienti s takýmito infekciami sa majú liečiť pred začatím užívania LEB. V prípade ak sa infekcia objaví počas užívania LEB a pacienti neodpovedajú na liečbu antihelmintikami, liečba LEB sa má prerušiť. Ďalej sa pred začatím užívania LEB odporúča, aby pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie, nakoľko živé a živé oslabené vakcíny sa nemajú podávať súčasne s LEB. Kvôli obmedzenému množstvu údajov o použití LEB v tehotenstve sa preventívne odporúča vyhnúť použitiu LEB počas gravidity. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu LEB sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Bianka Vagač, M.Sc.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: BV je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou 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

Vagač B., Královič N.: Liečivo lebrkizumab (Ebglyss) na liečbu závažnej atopickkej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL147; 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.eunethta.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] Královič N., Palenčár, M. Kozák, D.; Liečivo abrocitinib (Cibinqo) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 11; 2022; Bratislava: NIHO.
- [2] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Ebglyss a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35735, 35736 – typ A1n – Ebglyss(lebrikizumab). Dostupné 04/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35737>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [3] Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Apr;9(4):1488-1500. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.007. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321263; PMCID: PMC9026738.
- [4] Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):402-410. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30365995.
- [5] Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):668-71. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.003. PMID: 21684588; PMCID: PMC3164894.
- [6] Chu, Derek K. et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 132, Issue 3, 274 – 312
- [7] Wollenberg A. et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. PMID: 35980214.
- [8] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Ebglyss, INN-lebrikizumab. Dostupné online, 04/2025: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_sk.pdf
- [9] Ondrušová, M., Bónová, M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých a dospievajúcich pacientov so závažnou atopickou dermatitídou. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia.
- [10] NCZI. Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hradené z verejného zdravotného poistenia v SR. Dostupné online 04/2025 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [11] Juracka M., Katona Z., Varga V., Palencar M., Seliga L.: Liečivo bimekizumab (Bimzelx) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou po predchádzajúcej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 62A; 2024; Bratislava: NIHO.
- [12] Štúdia ADhere: SIMPSON, E. L., GOODERHAM, M., WOLLENBERG, A., WEIDINGER, S., ARMSTRONG, A., SOUNG, J., FERRUCCI, S., LIMA, R. G., WITTE, M. M. & XU, W. 2023a. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA dermatology*
- [13] Štúdia ADvantage (52w): Abstract N: 5489. EADV Congress. Amsterdam 2025. Warren et al Lebrikizumab improves signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis in patients inadequately controlled or ineligible for cyclosporine: week 52 results of a phase 3 clinical study (ADvantage).
- [14] NMA1: Almirall, 2023. Costello medical. Network Meta-Analysis of Outcomes at Week 16 (and Week 4 Where Applicable) Technical Report. Poskytnutá cez neverejný portál MZ-SR.
- [15] NMA2: Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Mohan T, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA Dermatol.* 2024 Jul 17:e242192. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.2192. Epub ahead of print. PMID: 39018058; PMCID: PMC11255974.
- [16] NICE. Committee papers. Lebrikizumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in people 12 years and over [ID4025] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta986/documents/committee-papers>.

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 LEB v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a ani prostredníctvom elektronickej komunikácie.