

## Liečivo dimetyl-fumarát (Skilarence) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36244, 36245; ATC skupina: L04AX07 (N07XX09); ŠÚKL kód: 4731C, 4728C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 16.06.2025\*

**Autori:** Mgr. Ivan Piovarči, PhD; Mgr. Marek Juračka; Daniel Kozák, M.Sc.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo dimetyl-fumarát (Skilarence) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 06.02.2025. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 07.02.2025), t.j. termín 16.06.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Skilarence aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Skilarence je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Skilarence zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 16.06.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na:

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36245>

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/36244>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Skilarence. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

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

## Problematika

Psoriáza je pretrvávajúce zápalové kožné ochorenie, ktoré sa môže prejavíť rozmanitými, hlavne kožnými vyrážkami. V minulosti sa psoriáza považovala predovšetkým za ochorenie nadmerného rastu a delenia buniek. V súčasnosti sa psoriáza považuje za komplexné ochorenie sprostredkované imunitou, v ktorom zohrávajú ústrednú úlohu imunitné bunky. Dedičnosť je považovaná za hlavný rizikový faktor ochorenia psoriázy. Približne 40% pacientov s psoriázou majú príbuzného s týmto ochorením. Vzplanutie psoriázy môže byť spojené aj s užívaním niektorých liekov, alebo s určitými infekciami. Medzi ďalšími rizikovými faktormi sa uvádza nízka hladina vitamínu D pozorovaná u pacientov s psoriázou a zvýšený stres. Medzi najčastejšie ochorenia, ktoré sa vo vyššej miere, ako v bežnej populácii vyskytujú u pacientov so psoriázou sú psoriatická artritída (zápal kĺbov), obezita, zvýšený krvný tlak a choroby ciev, ochorenia oka, rakoviny a mnohé ďalšie. Vysvetlenie zvýšeného počtu pridružených ochorení s psoriázou spočíva v novšom nazeraní na psoriázu už nie ako na čisto kožné ochorenie, ale ako na pretrvávajúce zápalové ochorenie postihujúce viacero orgánových systémov.

Psoriáza je relatívne bežné ochorenie. Trpí ním 0,5 – 11,4 % dospeléj populácie. Ložisková forma je najčastejšou formou psoriázy. Vyskytuje sa u 74-79 % pacientov so psoriázou. Ložisková forma psoriázy sa prejavuje dobre ohraničenými začervenanými ložiskami na koži veľkosti 1 – 10 cm s prekryvajúcimi sa šupinkami. Sú umiestnené najčastejšie vo vlasovej časti hlavy, v gluteálnej ryhe a na vnútornej strane lakťov a kolien. Ložiská môžu byť bezpríznakové, ale často je prítomné svrbenie a pri postihnutí dlaní a piat môže dôjsť k bolestivej praskline kože. Psoriáza je spojená s vyššou celkovou mortalitou, čo sa vysvetľuje vyšším výskytom srdcovocievnych a iných ochorení u pacientov so psoriázou. Ochorenie výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov.

Držiteľ registrácie požiadal 31.01.2025 o úhradu lieku Skilarence (liečivo dimetyl-fumarát) pre balenie 42x30 mg (gastrorezistentné tablety) a pre balenie 90x120 mg tabliet (gastrorezistentné tablety) na liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou po zlyhaní konvenčnej systémovej liečby s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Skilarence v predmetnej indikácii v 06/2017.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

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

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ložisková psoriáza</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: L40.0</li> <li>MeSH<sup>3</sup>: Psoriasis</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Skilarence je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej alebo ťažkej ložiskovej psoriázy, ktorí potrebujú systémovú medikamentóznú liečbu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí sú vhodní pre systémovú liečbu, a ktorí spĺňajú jednu z nasledujúcich podmienok:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>u dospelých pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s PASI nad 12 alebo DLQI nad 12,</li> <li>u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých je zahrnuté postihnutie nechtovej kôžky alebo palmoplantárnej oblasti s DLQI nad 12, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, má kontraindikácie, intoleranciu alebo nemožno aplikovať inú systémovú liečbu účinnými látkami skupín anti TNF alfa, anti IL-12/23 alebo inhibítory receptoru interleukínu.</li> <li>po zlyhaní biologickej liečby.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou dimetyl-fumarát nedostaví liečebný účinok.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p><b>Dimetyl-fumarát</b></p> <p>Dimetyl-fumarát je metylester kyseliny fumarovej. Dimetyl-fumarát môže pôsobiť na bunky imunitného systému, čím môže meniť jeho aktivitu znížením produkcie určitých látok zodpovedných za vznik psoriázy. Dimetyl-fumarát sa má začať podávať v nízkych dávkach a tieto sa majú postupne zvyšovať o 30 mg každý týždeň. V prípade dosiahnutia liečebnej odpovede nie je potrebné ďalej zvyšovať dávku. Maximálna povolená denná dávka lieku Skilarence je 720 mg podávaných ako 3 x 2 x 120 mg.</p> <p>MeSH: Dimethyl Fumarate</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>Apremilast</b></p> <p>Apremilast je inhibítor fosfodiesterázy 4. Fosfodiesteráza 4 je zapojená do zápalových procesov. Znížením aktivity tohto enzýmu môže apremilast pomôcť kontrolovať zápal spojený s psoriázou a tým znižovať prejavy a príznaky tohto stavu.</p> <p>Odporúčaná dávka apremilastu u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne po ukončení titračných dávok.</p> <p><b>BSC (najlepšia podporná liečba z angl. Best Supportive Care)</b></p> <p>BSC zahŕňa sprievodnú medikáciu nesystémovou liečbou a topickou liečbou a podpornú terapiu (fototerapia, hydroterapia, fyzioterapia, kúpeľná liečba).</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia. [Choroby kože a podkožného tkaniva \(L00-L99\)](#)

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	MeSH: apremilast, palliative care
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<b>Mortalita</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <b>Morbidity</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zlepšenie PASI</b> (z angl. psoriasis area severity index) index závažnosti plochy psoriázy</li> </ul> <b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>DLQI</b> (z angl. dermatology life quality index) dotazník pre kožné ochorenia</li> </ul>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EDF (Európske dermatologické fórum, z angl. European Dermatology Forum) a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>4</sup>, SÚKL<sup>5</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>6</sup>, IQWiG<sup>7</sup>, CADTH<sup>8</sup>, HAS<sup>9</sup>, ZIN<sup>10</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

### 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

<sup>4</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>5</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>6</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>7</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>8</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>9</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>10</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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.