

# Analýza nákladové efektivity biologických léčiv v léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy z perspektivy poskytovatele zdravotních služeb

**Jaroslav Duda**

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

**Úvod:** Psoriáza (lupénka) patří mezi chronická onemocnění s řadou významných komorbidit a často s velmi výrazným dopadem na kvalitu života pacientů. V poslední době vstoupilo na trh poměrně velké množství přípravků biologické léčby s výrazným účinkem, oproti systémové konvenční léčbě jsou ale také výrazně dražší. V kontextu publikovaného dlouhého období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR, systému zdravotní péče a limitovaných nákladů centrových léčiv je nutno již na úrovni poskytovatele této zdravotní péče vynaložit co nejvyšší úsilí efektivního vynaložení finančních prostředků a zprostředkování vysoce účinné léčby co nejvyššímu počtu pacientů.

**Metoda:** Při modelově nastavené výši jednotkových cen balení přípravků dle maximálních úhrad v ČR v roce 2021, fiktivně nastavené výši bonusů jen u dvou vybraných přípravků (jedná se o modelový příklad neodrážející reálný stav obchodní politiky ve FN Olomouc) a podmínek úhrad přípravků biologické léčby psoriázy v ČR v roce 2021 byla provedena analýza nákladové efektivity (CEA) ve vybraném parametru účinnosti PASI 100. Analýza byla provedena a zpracována interaktivním způsobem v softwaru Excel do grafické podoby výstupů zejména v podobě forest plot grafů (v parametrech CER a ICER) a ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií efektivnosti.

**Výsledky:** Rozdíly v nákladové efektivitě jednotlivých přípravků dle bodových hodnot parametrů CER a ICER jsou až několika-násobné. Při zohlednění 95 % intervalů spolehlivosti jsou některé rozdíly mezi přípravky i statisticky významné. Při nákladově nejefektivnější posloupnosti léčby na postupně účinnější přípravek u jednoho pacienta během indukční doby léčby můžeme na základě takto ušetřených nákladů nově zahájit indukční léčbu méně účinným biologikem u dvou pacientů navíc než při použití v pořadí druhé nákladově efektivní posloupnosti eskalace léčby.

**Závěr:** Analýza nákladové efektivity (CEA) biologických léčiv v léčbě psoriázy na úrovni poskytovatele zdravotních služeb má velký potenciál při úsilí maximálně zefektivnit léčbu při limitovaných finančních prostředcích či při úsilí zprostředkovat při stejných limitacích účinnou léčbu dalším pacientům navíc.

**Klíčová slova:** psoriáza, analýza nákladové efektivity, CEA – biologická léčba, poskytovatel zdravotních služeb.

## Cost-effectiveness analysis of biological drugs in treating moderate to severe plaque psoriasis from the perspective of a health service provider

**Introduction:** Psoriasis is a chronic disease with a number of significant comorbidities, often having a very substantial impact on the quality of life of patients. Recently, a relatively high number of biological therapy agents have been introduced to the market; however, compared to systemic conventional treatment, they are much more expensive. In the context of a reported long period of inadequate treatment of psoriasis patients in the Czech Republic, system of health care, and limited costs for medicines used in specialized centres, every effort must be made at the very level of the health care provider to spend financial resources effectively and provide highly effective treatment to as many patients as possible.

**Method:** With a model-based amount of unit prices of product packages according to the maximum payments in the Czech Republic in 2021, a fictitiously set amount of bonuses in two selected products only (a model example not reflecting the reality of trade policy in the Olomouc University Hospital), and conditions for reimbursement of biological agents for psoriasis treatment in the Czech

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Jaroslav Duda, jaroslav.duda@fnol.cz

Oddělení klinické farmacie, ústavní lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2022;36(2):54-67

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2022

Republic in 2021, a cost-effectiveness analysis (CEA) was performed for the selected efficacy parameter of PASI 100. The analysis was performed and processed in an interactive way in Excel software into a graphical form, particularly in the form of forest plot graphs (in CER and ICER parameters) and a two-dimensional graph (cost vs. effectiveness) with effectiveness lines being indicated.

**Results:** There are as much as several-fold differences in the cost-effectiveness of individual products according to the CER and ICER parameter values. When taking into account 95% confidence intervals, some differences between the products are even statistically significant. In the case of the most cost-effective sequence of treatment to a gradually more effective drug in a single patient during the induction phase of treatment, induction treatment with a less effective biological drug can be newly initiated, based on such cost savings, in two more patients than when using the second most cost-effective sequence of treatment escalation.

**Conclusion:** A cost-effectiveness analysis (CEA) of biological drugs for the treatment of psoriasis at the level of a health service provider has great potential in the effort to maximize the effectiveness of treatment with limited financial resources or in the effort to provide, with the same limitations, effective treatment to additional patients.

**Key words:** psoriasis, cost-effectiveness analysis, CEA, biological therapy, health service provider.

## Úvod

Psoriáza (lupénka) je chronickým zánětlivým onemocněním s typickými kožními příznaky. Zařazujeme ji do skupiny imunitně podmíněných chorob. Z etiopatogenetického hlediska je psoriáza nahlížena nejen jako čistě kožní choroba, ale spíše jako systémová nemoc (1). Celosvětově se prevalence psoriázy pohybuje mezi 0,5–11,4 % u dospělých a 0–1,4 % u dětí. Prevalence se zvyšuje s rostoucí geografickou vzdáleností od rovníku (5). Dle NZIS reportu (14) bylo v roce 2017 dispenzarizováno pro psoriázu v ČR celkem 97 450 pacientů. Celkový počet pacientů v ČR ale může být až 300 000, je to dáno i složitostí přesného určení diagnózy (16). Uvádí se (12, 15), že přibližně 70–80 % pacientů s ložiskovou psoriázou (viz níže) má mírnou formu onemocnění zvladatelnou lokální léčbou.

Základním projevem lupénky je lehce vyvýšená, ohraničená papula červené barvy, která je pokrytá snadno odlučitelnými stříbřitými šupinami (1).

Hyperproliferace pokožky u pacientů s lupénkou je charakterizována zejména zrychlenou obnovou epidermis (4 dny u lupénky vs. 27 dní u normální kůže). Psoriatická kůže má také abnormální diferenciaci keratinocytů projevující se odlišnými poměry jednotlivých typů keratinů oproti zdravé kůži. Hlavními klinickými typy psoriázy jsou:

- chronická ložisková (plaková) psoriáza (je nejčastější formou, tvoří 55–79 % případů),
- psoriáza guttata,
- pustulární psoriáza a
- erythrodermická psoriáza (5).

Pacienti s lupénkou mají také často různé komorbidit, např.: psoriatická artritida (může být až u 30 % pacientů s lupénkou), deprese (až u 10 % pacientů), metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, chronická renální insuficience (u středně těžké až těžké psoriázy), oční projevy (např. blefaritida, konjunktivitida, uveitida) (5, 6).

Lupénka je geneticky podmíněným onemocněním, dalšími rizikovými faktory jsou některé vlivy životního prostředí a životního stylu (např.: kouření, obezita, užívání alkoholu, některé léky). V minulosti byla lupénka vnímána jako onemocnění způsobené hyperproliferací, nyní je chápána jako komplexní onemocnění se složitou interakcí (řízenou cytokiny – např.: TNF $\alpha$ , IL-12, IL-17, IL-22, IL-23) mezi buňkami imunitního systému (zejména dendritickými buňkami a T-lymfocyty) a keratinocyty (1, 5, 7).

Ke zhodnocení závažnosti psoriázy se používají nejčastěji následující skórovací systémy (8, 10, 15) – první tři (níže uvedené) jsou hodnoceny zdravotnickými pracovníky, poslední je hodnocen pacientem:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index), hodnota se pohybuje od 0 do 72, hod-

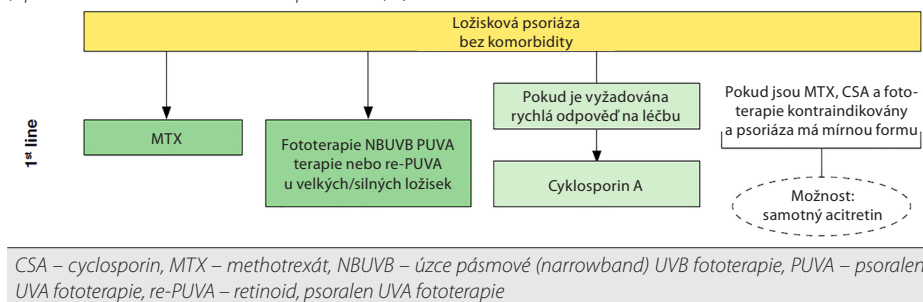
nota nad 10 znamená středně těžkou až těžkou psoriázu, nad 20 pak velmi těžkou psoriázu,

- BSA (Body Surface Area), hodnota nad 10 % znamená závažnou psoriázu,
- PGA (Physician Global Assessment), hodnota se obvykle pohybuje od 0 do 7, případně do 6 či 5, hodnota 3 a více znamená obvykle středně těžkou až těžkou psoriázu,
- DLQI (Dermatology Life Quality Index), hodnota se pohybuje od 0 do 30, hodnota vyšší než 5 znamená střední vliv na kvalitu života, hodnota nad 10 pak velký dopad psoriázy na kvalitu života pacienta.

Skóre PASI se také používá jako parametr odezvy na léčbu (9) – v tomto případě se pak hodnota uvádí jako procentuální míra odezvy (např. PASI 75 znamená dosažení 75 % nebo větší redukce vstupního PASI skóre před léčbou, PASI 100 znamená dosažení kompletního vyléčení kožních projevů). Dosažení PGA 0/1 se také často používá jako parametr úspěšné léčby (10).

U mírných forem lupénky se obvykle léčba zahajuje lokálními prostředky (např.

**Obr. 1.** Algoritmus 1. liniové léčby středně těžké až těžké ložiskové (plakové) psoriázy bez komorbidit (upraveno dle francouzského doporučení (11))



kortikosteroidy, deriváty vitamínu D3, dehty, ihtamol, cignolin), u středně těžké až těžké lupénky se volí světlo léčba (NBUVB, PUVA či re-PUVA) nebo systémová léčba s event. kombinací lokální terapie (8) – viz obrázek č. 1. Systémovou léčbu je možno rozdělit na (7, 10):

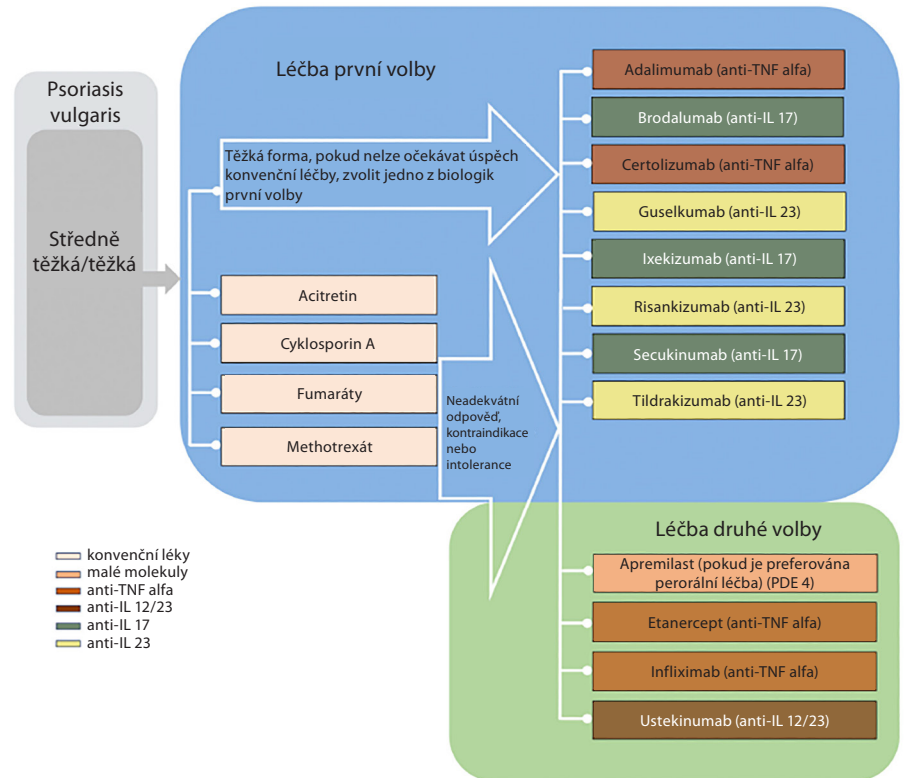
- konvenční (např. cyclosporin, methotrexát, acitretin),
- cílenou prostřednictvím „malých molekul“ (např. inhibitor PDE4 (např. apremilast), inhibitory JAK (např. deucravacitinib, tofacitinib)),
- cílenou prostřednictvím biologických léčiv (aktuálně: anti-TNFα, anti-IL 12/23, anti-IL 17 a anti-IL 23 přípravky).

Dle doporučení EuroGuiDerm skupiny (10) je možno nyní zahájit léčbu těžké psoriázy již tzv. „prvolinií“ biologiky, pokud lze předpokládat nedostatečný efekt konvenční systémové léčby – viz obrázek č. 2.

K obrázku č. 2 je nutno připojit vysvětlení, že apremilast není (k datu 18. 9. 2021) v ČR na psoriázu hrazen (4) a dle úhradových podmínek v ČR (k datu 18. 9. 2021) nelze u samotné psoriázy biologika, bez splnění níže uvedených podmínek, použít jako 1. linii systémové léčby (4) – je možno je použít v léčbě psoriázy s PASI více než 10 u dospělých až kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, methotrexát, cyclosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Podmínky ukončení léčby nebo přímé převedení na další biologikum (kromě ukončení z důvodu nežádoucího účinku) jsou v ČR následující (4): nedosažení hodnoty PASI 50 (pro anti-TNFα a ustekinumab) či PASI 75 (pro anti-IL 17 a anti-IL 23) po 16 týdnech léčby (jen u etanerceptu už po 12 týdnech) nebo poklesu účinnosti zavedené léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI ≥ 5.

Přípravky anti-IL 12/23, anti-IL 17 a anti-IL 23 lze v ČR použít také jako přípravky následné linie biologické léčby psoriázy s PASI více než 10 u dospělých (4) za podmínek, že nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3 resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby; nebo došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50

**Obr. 2.** Přehled léčebných možností středně těžké až těžké ložiskové (plakové) psoriázy (upraveno dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10))



Pozn. fototerapie není v tomto doporučení řešena, proto není uvedena

**Obr. 3.** Evidence pro použití konkrétní systémové léčby u psoriázy při různých klinických podmínkách (upraveno dle belgického doporučení (31))

	ACITR	CYCLO	MTX	FUM	APR	IFX	ETA	ADA	CERT	UST	GUS	RIS	TIL	SECU	IXE	BRO
Dětský věk	A	A	A	C	C	C	A	A	NA	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Adolescence	A	A	A	C	B	A	A	A	C	A	C	C	C	C	C	C
Stáří	A	A	A	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	A	B	B
Těhotenství/laktace	A	B	B	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C
Deprese	C	C	B	B	A	B	A	A	NA	A	A	C	NA	A	A	A
Metabolický syndrom	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Dyslipidemie	A	A	A	C	A	A	A	A	C	A	NA	NA	A	A	A	NA
Diabetes/inzulínová rezistence	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Obezita	C	B	B	B	A	A	A	A	NA	A	A	A	A	A	A	A
Hypertenze	C	A	B	C	A	C	C	C	NA	A	NA	NA	A	C	C	NA
Nealkoholická steatóza jater	C	B	A	NA	A	C	C	C	NA	A	NA	NA	NA	C	C	NA
Postižení nehtů	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA	A	A	A
Pustulární forma	C	C	C	NA	NA	C	C	C	NA	C	C	C	NA	C	C	C
Erytrodermická forma	B	B	C	NA	NA	B	C	C	NA	C	C	NA	NA	C	C	C
Účinnost v biologickém experimentu	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Vysazení a nové nasazení	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
Změna na biosimilar	NA	NA	NA	NA	NA	B	B	B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Úroveň důkazu: A (vysoká), B (střední), C (nízká)

Výsledky studií: 1. Zelená: zachovaná účinnost bez zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 2. Žlutá: nízké riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 3. Oranžová: střední riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 4. Červená: významné riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit

ACIT – acitretin, ADA – adalimumab, APR – apremilast, BROD – brodalumab, CERT – certolizumab pegol, CYCLO – cyclosporin, ETA – etanercept, GUS – guselkumab, IFX – infliximab, IXE – ixekizumab, RIS – risankizumab, SEC – secukinumab, TIL – tildrakizumab, UST – ustekinumab

nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI ≥ 5; nebo je kontraindikována jiná biologická léčba, nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucího účinku.

Anti-TNFα přípravky a také secukinumab s ixekizumabem jsou v ČR navíc k datu 18. 9. 2021 hrazeny (4) u dospělých pacientů s psoriázou s PASI více než 10, kteří mají současně aktivní psoriatickou artropatii, kde nelze použít methotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Ustekinumab a guselkumab lze dle SPC k datu 18. 9. 2021 (4) také použít u pacientů

s psoriázou a současnou aktivní psoriatickou artropatií, tato možnost je ovšem bez explicitního vyjádření v podmínkách úhrady daného přípravku v ČR.

K 31. 12. 2020 bylo biologickou či cílenou léčbou na psoriázu v ČR léčeno celkem 2474 pacientů, v roce 2020 svou první biologickou či cílenou léčbu zahájilo celkem 366 pacientů (35).

Vzhledem k širokému portfoliu přípravků biologické léčby, které lze v ČR u středně těžké až těžké psoriázy (dále jen „psoriáza“) použít, a také vzhledem ke skutečnosti, že jejich cena je vyšší než u konvenčních přípravků, a že jejich předepisování je vázáno na centra specializo-



vané péče, byly pro naše hodnocení nákladové efektivity vybrány jen samotné přípravky biologické léčby. Perspektiva poskytovatele zdravotních služeb byla vybrána z důvodu odlišně používané metodiky pro farmakoekonomické analýzy prováděné SUKLEM (to je perspektiva plátce pojistného) (12), maximální výše úhrady přípravku stanovená SUKLEM také může převyšovat reálné ceny u konkrétního poskytovatele z důvodu např. individuálně dohodnutých bonusů spadajících pod obchodní tajemství (13). Přípravky biologické léčby účtuje jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou (4), tato centra specializované péče mají také úhradovou vyhláškou stanovený omezený roční rozpočet (13).

Cílem naší práce je ověřit hypotézu, že námi zvolený model analýzy nákladové efektivity biologických léčiv indikovaných a hrazených u psoriázy (v kontextu modelovaných cen a bonusů poskytovatele zdravotní péče) dokáže jasně kvantifikovat efektivitu vynaložených limitovaných finančních prostředků a umožní vytvořit návrh algoritmu eskalace léčby s cílem umožnit co nejefektivnější léčbu co největšímu počtu pacientů při limitovaných nákladech.

## Metodika

Pro farmakoekonomické hodnocení biologické léčby psoriázy byla vybrána analýza nákladové efektivity (dále jen „CEA“) (18). Pro vzájemné srovnání efektu léčby jednotlivých přípravků byl vybrán parametr PASI 100, a to zvlášť po indukční době (10–16 týdnů dle přípravku) a zvlášť po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů dle přípravku) na základě výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím síťové metaanalýzy (dále jen „NMA“), včetně uvedených 95 % intervalů spolehlivosti (dále jen „95 % CI“) (3). Pro etanercept po indukční době v dávce 100 mg týdně po dobu 12 týdnů byla použita hodnota PASI 100 na základě výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím jiné NMA (2). Pro nedostupnost dat o účinnosti certolizumabu a infliximabu po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů) v hledaných NMA byly u těchto přípravků převzaty pro účely této analýzy hodnoty z PASI 100 dosažené po indukční době – limitace tohoto předpokladu jsou uvedeny níže v části Diskuze. Ačkoliv pod-

mínky úhrady u přípravků biologické léčby v ČR (4) jsou dány dosažením hodnoty PASI 50 či 75, byl pro tuto CEA vybrán jen parametr PASI 100 – důvody pro jeho výběr a limitace jsou uvedeny níže v části Diskuze.

Srovnání účinností jednotlivých přípravků v parametru PASI 100 (zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém užívání) byly zpracovány do podoby forest plot grafů (21) v parametru number needed to treat (dále jen „NNT“) (20) pro PASI 100, a to včetně 95 % CI. Jako doplnění výsledků z výše uvedených NMA byl také zpracován přehled celkového počtu pacientů nasazených na dané biologikum jako 1., 2. či 3. volba a vypočítána % z pacientů nasazených, kteří byli převedeni na další biologikum, resp. ukončili léčbu na daném biologiku, a to z dat Kožní kliniky FN Olomouc od roku 2016 do 27. 8. 2021.

Ceny za jednotkové balení přípravků byly pro účely modelace této CEA vzaty z hodnot maximálních úhrad stanovených SUKLEM k 18. 9. 2021 (4), dále jsme pro účely modelace použili jen pro přípravky Zessly a Hyrimoz fiktivní bonus ve výši 30 % (jedná se o modelový příklad snížení ceny na základě dohody mezi výrobcem a nemocnicí neodrážející současný stav!). Jako jednotková balení přípravků byla použita balení registrovaná, hrazená a obchodovaná v ČR k 18. 9. 2021 (4). Pro jednotlivé přípravky byly spočítány celkové ceny za léčbu za indukční dobu (tj. prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za prvních 12 týdnů)), a to z důvodu nutnosti zhodnocení dosažení určité míry procentuálního PASI po ukončení indukční doby jako podmínka další úhrady dle podmínek stanovených SUKLEM (viz výše). Celková cena za léčbu jednotlivými přípravky byla spočítána také zvlášť po dlouhodobém užívání (tj. za rok léčby (52 týdnů), a to při dávkování zachovaném v udržovacím režimu po celou tuto dobu).

Dávkování použité pro výpočet cen bylo vzato z doporučení v SPC (4) jednotlivých přípravků a dle korespondujících dat o účinnosti (2, 3), v případě níže uvedených přípravků s více možnostmi bylo použito následující dávkování:

- Stelara (zvolena jen dávka 45 mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky v ČR jen pro 45 mg),
- Enbrel (zvoleno vyšší indukční dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, protože jeho

účinnost (dle parametru PASI 100) je téměř 2× vyšší než u nižšího dávkování 50 mg týdně),

- Cimzia (zvoleny obě varianty dávkování, tj. 200 mg nebo 400 mg po úvodních 3 dávkách),
- Humira a Hyrimoz (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden),
- Inflectra a Zessly (zvolena 70 kg hmotnost pacienta pro výpočet dávky 5 mg/kg a také za předpokladu umožnění dělení dávek z jedné lahvičky přípravku).

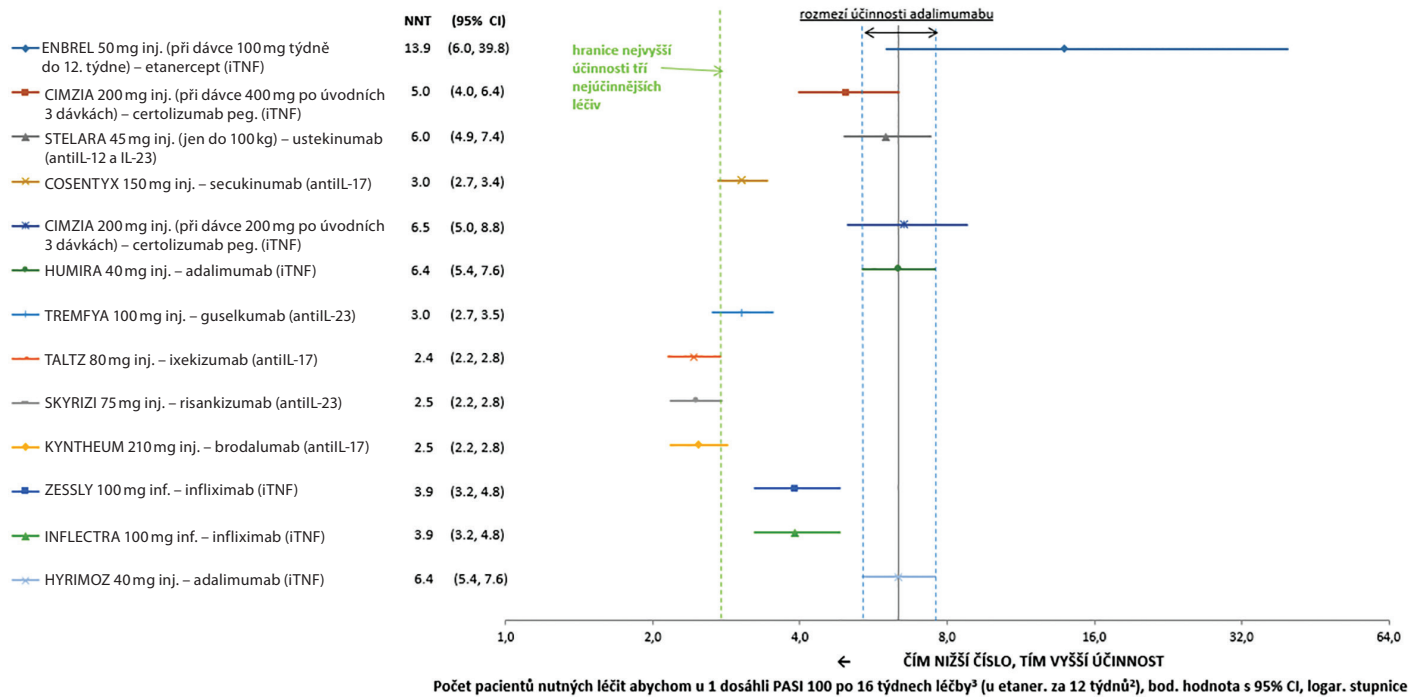
Výsledky CEA byly zpracovány v softwaru Excel do podoby forest plot grafů (21) v parametrech CER (23) a ICER (18) včetně 95 % CI dle PASI 100, a to zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém užívání. Výsledky CEA (jen bodové hodnoty) byly společně jak po indukční době, tak po dlouhodobém užívání také zobrazeny ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivity (24), a to zvlášť pro indukční dobu a zvlášť pro dlouhodobé užívání s výjimkou přípravků obsahujících infliximab – to pro jeho specifické postavení mezi biologiky (tj. podávání formou i. v. infuze a nejvyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků – viz výše). Všechny výše uvedené grafy korespondují v softwaru Excel s příslušnou tabulkou jednotkových cen přípravků a event. bonusů. To umožňuje bezprostřední interaktivitu a grafickou vizualizaci při jakékoliv změně vstupních proměnných (tj. jednotkové ceny, bonusy, údaj o účinnosti, případně doplnění nového přípravku). Na základě těchto výsledků byl závěrem navržen algoritmus doporučených linií jednotlivých biologik jak pro pacienty jen s plakovou psoriázou, tak pro pacienty se současně aktivní psoriatickou artropatií a jednotlivé přípravky byly také srovnány navíc z hlediska výhod vs. nevýhod dle klinických (2, 3, 4, 15, 19) a farmakokineticko-dynamických parametrů (4, 25).

## Výsledky

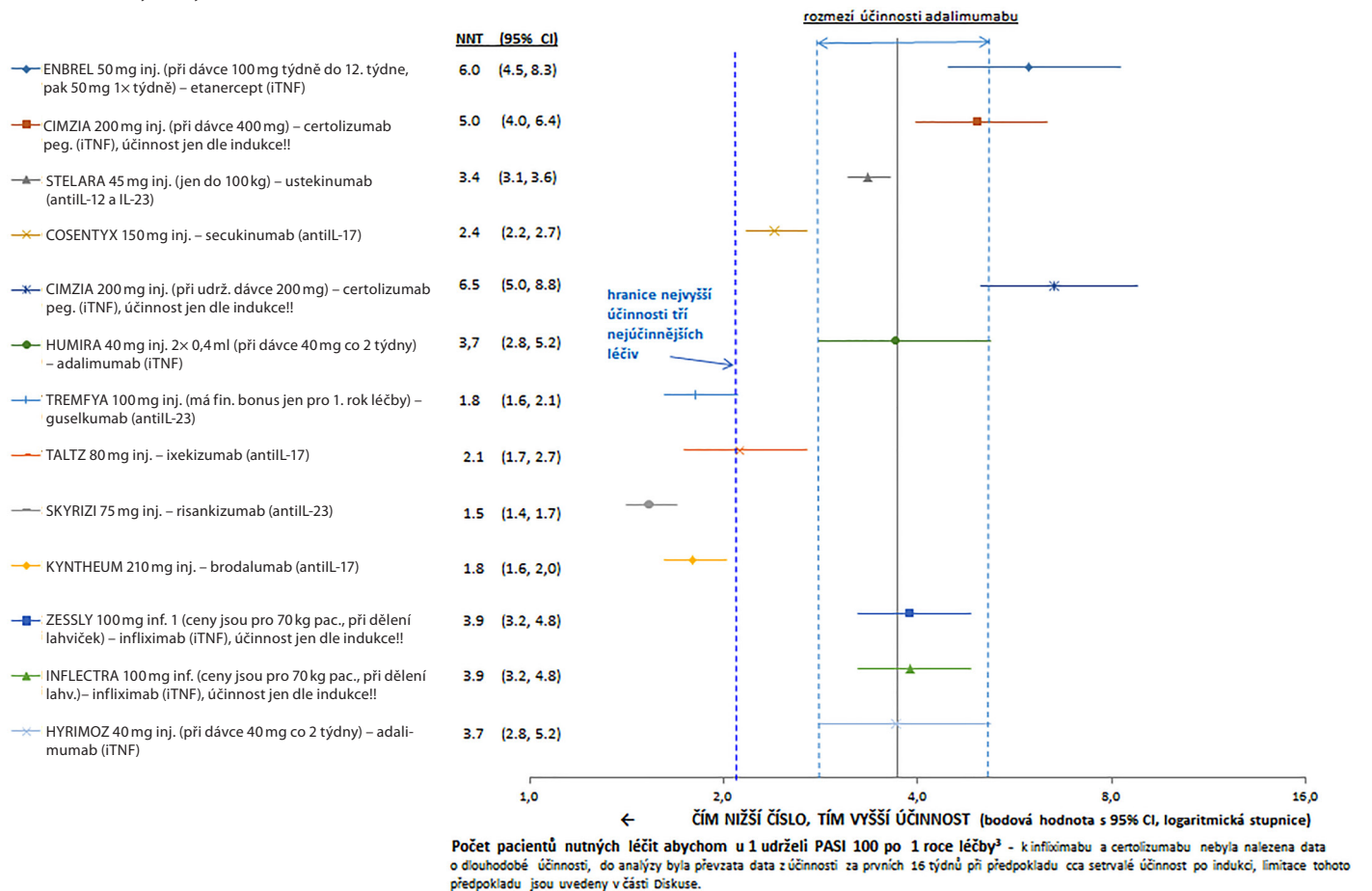
Jako nejúčinnější biologika v parametru PASI 100 po indukční době jsou s velkou pravděpodobností ixekizumab, risankizumab a brodalumab (viz graf č. 1) – jejich bodová hodnota NNT 2,5 je pro všechna cca stejná



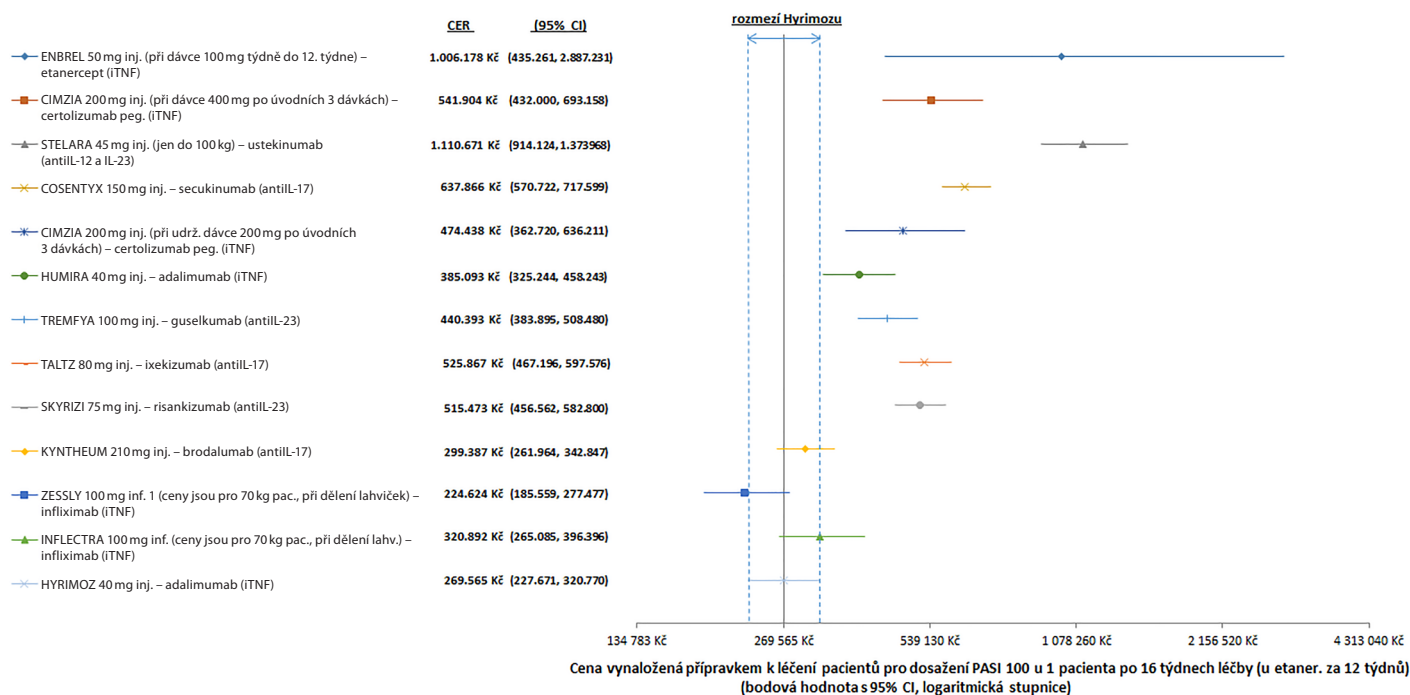
**Graf 1.** Účinnost biologik v parametru PASI 100 po indukční době (rozmezí pro adalimumab je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



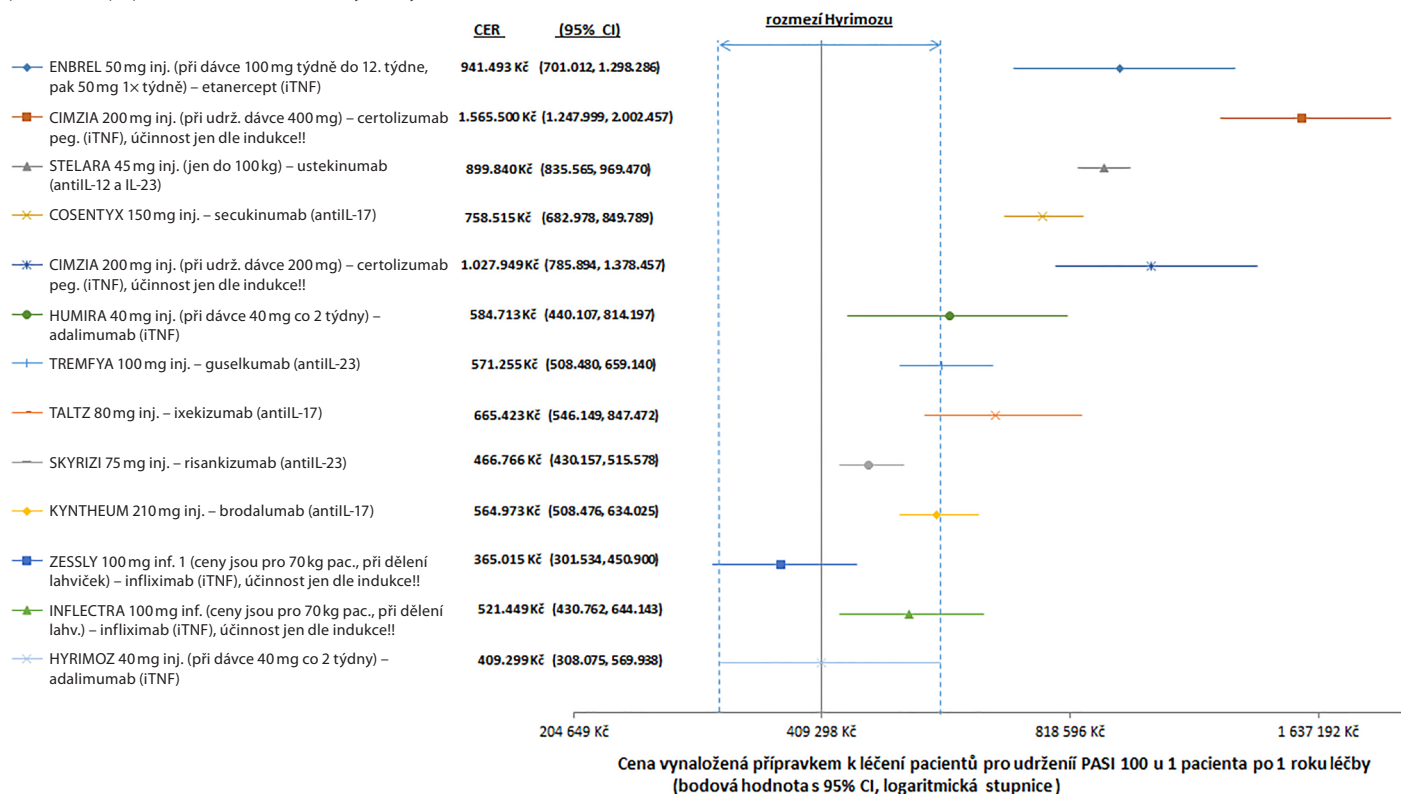
**Graf 2.** Účinnost biologik v parametru PASI 100 po 1 roce léčby (rozmezí pro adalimumab je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



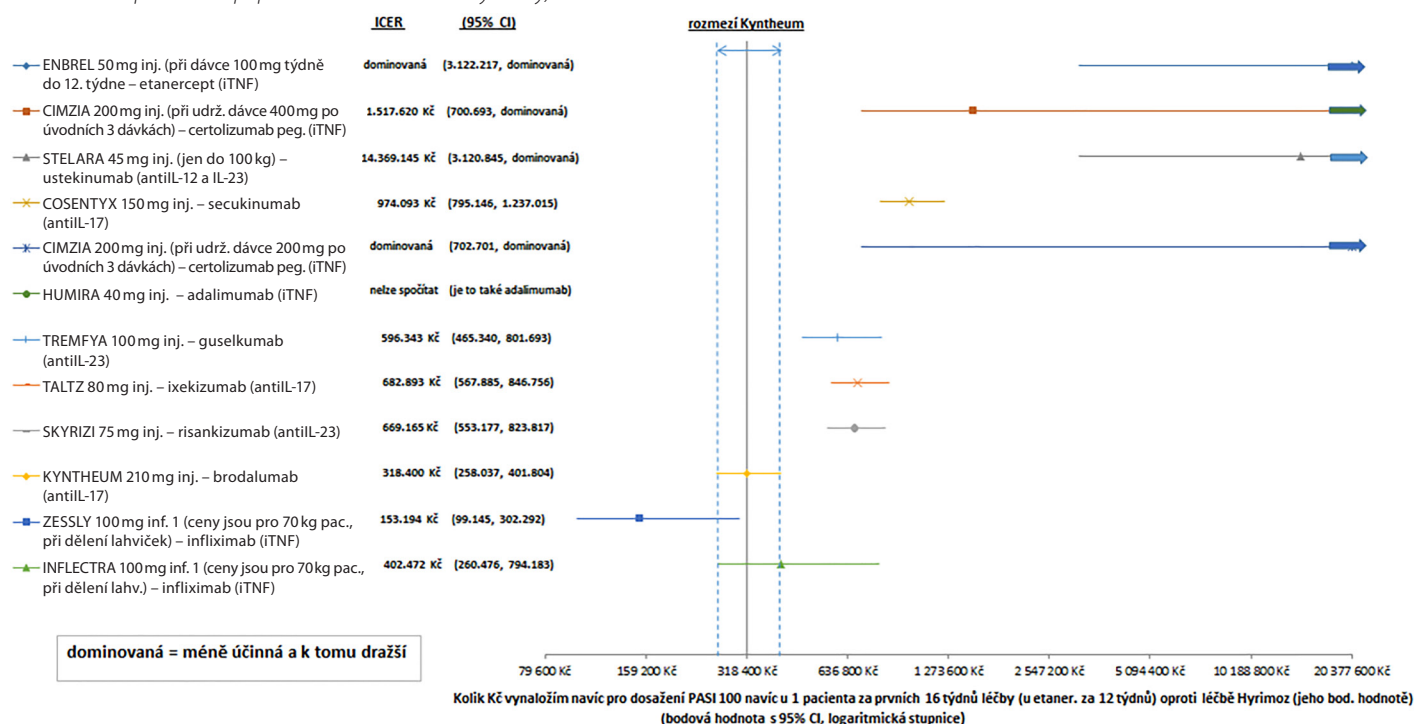
**Graf 3.** Nákladová efektivita biologik v parametru CER v indukční době léčby (rozmezí pro Hyrimoz je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



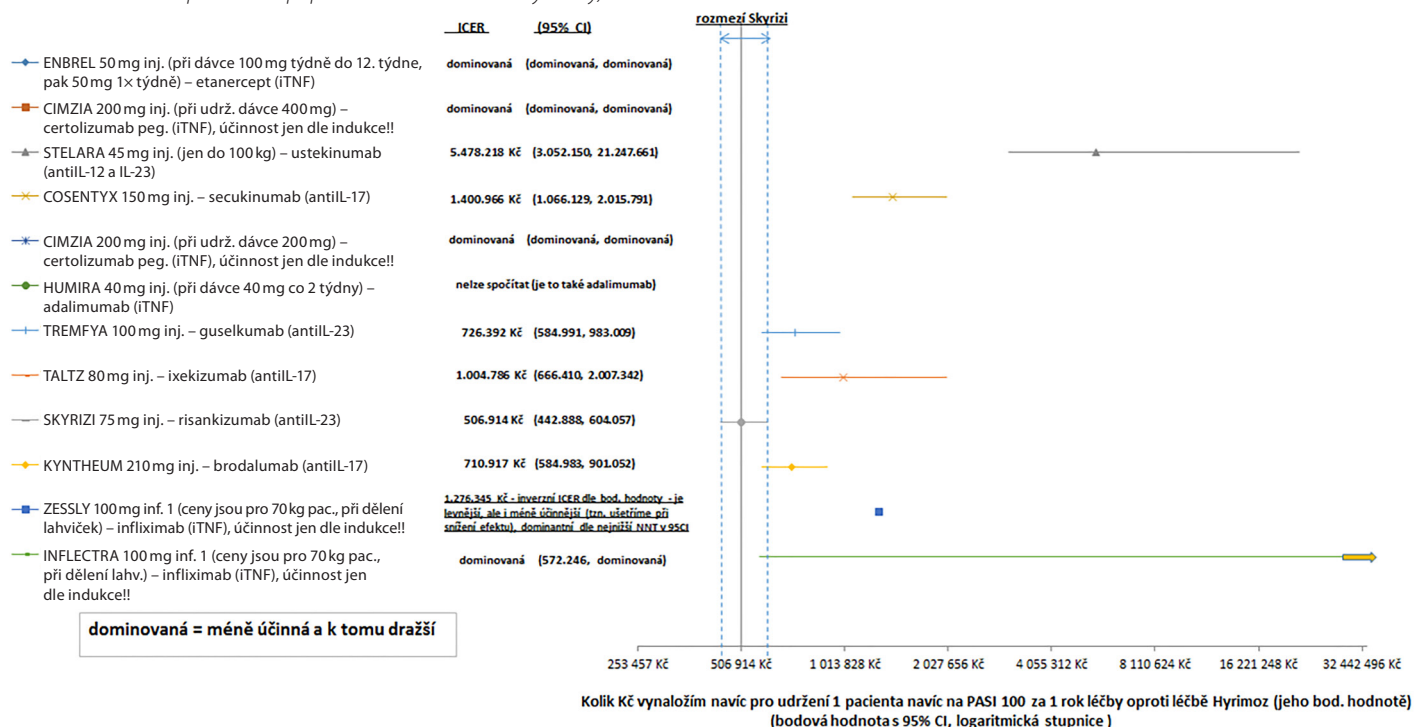
**Graf 4.** Nákladová efektivita biologik v parametru CER v udržovací léčbě po dobu 1 roku (rozmezí pro Hyrimoz je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



**Graf 5.** Nákladová efektivita biologik vůči přípravku Hyrimoz v parametru ICER v indukční době léčby (rozmezí pro Kyntheum je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



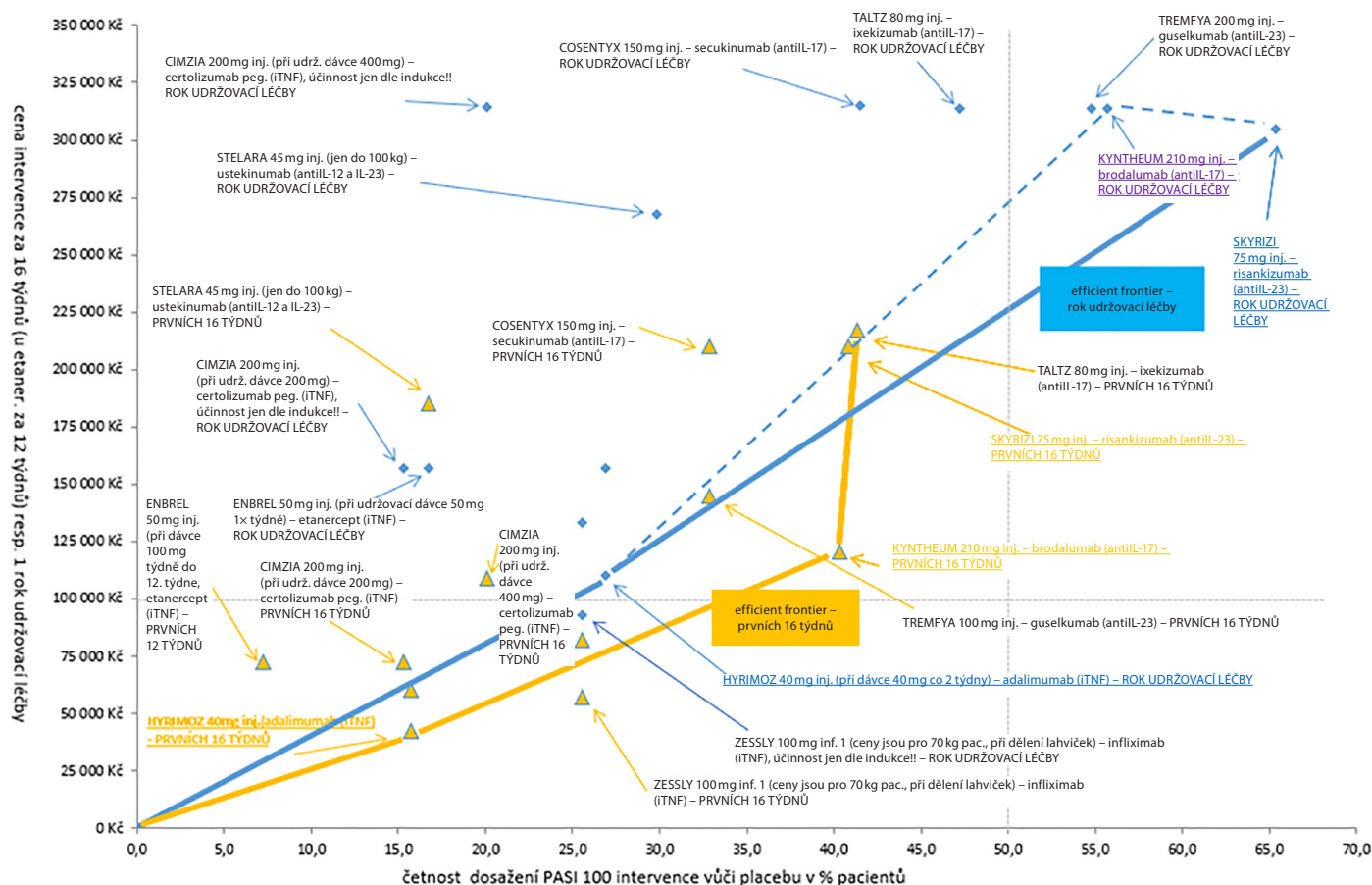
**Graf 6.** Nákladová efektivita biologik vůči přípravku Hyrimoz v parametru ICER v udržovací léčbě po dobu 1 roku (rozmezí pro Skyrizi je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)





**Graf 7.** Nákladová efektivita biologik ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivnosti (žlutá barva a značky trojúhelníků značí indukční fázi léčby, modrá barva a značky kosočtverců značí udržovací léčbu, modře čárkovaně vyznačená linie ukazuje zahrnutí Kynthea jako 2. liniového léku po Hyrimozu kvůli výsledku linie efektivnosti po indukční fázi léčby, podtržené přípravky značí přípravky patřící mezi nákladově nejefektivnější – s výjimkou přípravků obsahujících infliximab pro jeho specifické postavení mezi biologiky (důvody viz text v části Výsledky))

**Četnost dosažení PASI 100 intervence vůči placebo v % pacientů oproti ceně intervence za prvních 16 týdnů (u etaner. za 12 týdnů), resp. 1 rok udržovací léčby**



(rozdíl od secukinumabu a guselkumabu je ovšem jen na hranici statistické významnosti), jako nejméně účinný je s velkou pravděpodobností etanercept (viz graf č. 1).

V parametru PASI 100 po dlouhodobém používání je velmi pravděpodobně neúčinnějším přípravkem risankizumab – bodová hodnota NNT činí 1,5 (rozdíl od brodalumabu a guselkumabu je také ale jen na hranici statistické významnosti) – viz graf č. 2. Dle bodových hodnot jen tyto tři výše uvedené přípravky dosahují NNT pod 2. Jako nejméně účinný je s největší pravděpodobností, stejně jako po indukční době, etanercept (viz graf č. 2). Certolizumab má sice hodnoty NNT podobné etanerceptu, ale u něj je vypovídací hodnota výsledku limitována převzetím hodnot dlouhodobé účinnosti hodnotou po indukční době terapie.

Risankizumab (Skyrizi) a brodalumab (Kyntheum) jsou tedy pravděpodobně přípravky s nejvyšší účinností v parametru PASI 100 jak po indukční době, tak i po dlouho-

dobém užívání. Z obou grafů je vidět, že přípravky anti-IL 17 a anti-IL 23 jsou statisticky významně účinnější než anti-TNFa přípravky (kromě infliximabu) a také než anti-IL 12/23 přípravky. Z anti-TNFa přípravků je pravděpodobně nejméně účinný etanercept.

Z přehledu počtu pacientů převáděných ve FN Olomouc na jiný biologický přípravek (mimo případů převodu na biosimilární přípravek a při hodnocení jen originálních přípravků u těch látek, které už mají biosimilární alternativy) či z četnosti ukončení léčby (mimo případy odcestování z ČR) podávaných jako 1.–3. volba biologika (viz tabulka č. 1) plyne následující pořadí setrvání pacienta na léčbě (seřazeno v sestupném pořadí – u přípravků s malým počtem pacientů je nutno předpokládat velkou pravděpodobnost zkreslení výsledku): 1. anti-IL 23 přípravky (zatím je ale na nich málo pacientů, zejména na risankizumabu), 2. anti-IL 17 ixekizumab a brodalumab (u něj také zatím málo pacientů), 3. anti-IL 17

secukinumab, anti-IL 12/23 ustekinumab a anti-TNFa infliximab, 4. anti-TNFa adalimumab a 5. anti-TNFa etanercept. Certolizumab nebyl do pořadí zařazen pro nízký počet pacientů.

Dle celkové ceny terapie přípravkem za indukční dobu léčby (tj. prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za prvních 12 týdnů)) je nejlevnějším přípravkem Hyrimoz (adalimumab) ve výši 42 318 Kč (viz tabulka č. 2), nejlevnějším přípravkem mimo anti-TNFa přípravky je Kyntheum (brodalumab) ve výši 120 721 Kč (tj. téměř 3× dražší než Hyrimoz), nejdražšími přípravky jsou pak Taltz (ixekizumab), Cosentyx (secukinumab) a Skyrizi (risankizumab) ve výši cca 210 000 Kč za prvních 16 týdnů léčby. Dle celkové ceny terapie přípravkem po dlouhodobém užívání (tj. za rok léčby (52 týdnů) při dávkování v udržovacím režimu zachovaném po celou tuto dobu) je nejlevnějším přípravkem Zessly (infliximab), ale pro specifické postavení infliximabu mezi biologiky (tj. podávání formou i.v. infuze

a nejvyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků) bude standardně používanějším přípravkem z hlediska četnosti podávání druhý v pořadí Hyrimoz (adalimumab), a to ve výši 110 027 Kč (viz tabulka č. 2). Nejlevnějším přípravkem mimo anti-TNFα přípravky je Stelara (ustekinumab) ve výši cca 270 000 Kč (tj. je cca 2,5× dražší než Hyrimoz), za ní pak následují ostatní non anti-TNFα přípravky ve stejné výši cca 310 000 Kč.

Při porovnání nákladové efektivity přípravků v parametru CER (tj. celková cena vynaložená k léčení pacientů daným přípravkem pro dosažení PASI 100 u 1 pacienta po 16 týdnech léčby (u etanerceptu za 12 týdnů), resp. celková cena pro udržení PASI 100 u 1 pacienta po 1 roku léčby) vychází dle bodových hodnot nákladově neefektivněji, po vyloučení přípravků s infliximabem, vždy Hyrimoz (adalimumab), a to jak po indukční době (CER = 269 565 Kč/PASI100 – viz graf č. 3), tak i po dlouhodobém užívání (CER = 409 299 Kč/PASI 100 – viz graf č. 4). Po indukční době je Hyrimoz (adalimumab), po vyloučení přípravků s infliximabem, statisticky významně nákladově efektivnější v CER parametru než ostatní přípravky, kromě Kynthea (brodalumab) – ten je ale téměř 3× dražší než Hyrimoz (viz graf č. 7). Po dlouhodobém užívání je Hyrimoz (adalimumab), po vyloučení přípravků s infliximabem a ostatních přípravků s adalimumabem, statisticky jen nevýznamně nákladově efektivnější v CER parametru než Skyrizi (risankizumab), Kyntheum (brodalumab), Tremfya (guselkumab) a Taltz

(ixekizumab) – ty jsou ale téměř opět 3× dražší než Hyrimoz (viz tabulka č. 2 a graf č. 7).

Hyrimoz (adalimumab) je tedy v našem modelu, po vyloučení přípravků s infliximabem, nejlevnějším a nákladově neefektivnějším přípravkem v parametru CER. Při porovnání nákladové efektivity přípravků prostřednictvím ICER vůči přípravku Hyrimoz, a to vůči jeho bodové hodnotě účinnosti v PASI 100, je po indukční době, při vyloučení přípravků s infliximabem, statisticky významně nákladově neefektivnější Kyntheum (brodalumab – jeho bodová hodnota ICER = 318 400 Kč/PASI 100 – viz graf č. 5). Další v pořadí Tremfya (guselkumab), Skyrizi (risankizumab) a Taltz (ixekizumab) mají bodovou hodnotu ICER vůči přípravku Hyrimoz cca 2× vyšší než Kyntheum. Z hlediska nákladů za dobu indukční léčby je ale Tremfya jen o cca 24 000 Kč dražší než Kyntheum, kdežto Skyrizi a Taltz jsou o cca 90 000 Kč, resp. o 96 000 Kč dražší než Kyntheum (viz tabulka č. 2 a graf č. 7).

Po dlouhodobém užívání, opět při vyloučení přípravků s infliximabem, je statisticky téměř významně nákladově neefektivnější Skyrizi (risankizumab – bodová hodnota ICER oproti léčbě Hyrimozem činí 506 914 Kč/PASI 100 – viz graf č. 6) a vůči dalším v pořadí Kyntheum (brodalumab) a Tremfya (guselkumab) je jeho ICER o více než 200 000 Kč/PASI 100 nižší. Cena jednorázové udržovací léčby Skyrizi je dokonce i o cca 8 000 Kč nižší než léčba přípravkem Kyntheum či Tremfya (viz tabulka č. 2 a graf

č. 7). Parametr ICER v našem modelu se dá interpretovat následovně: „kolik Kč vynaložím navíc pro dosažení PASI 100 navíc u 1 pacienta za prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za 12 týdnů), resp. kolik Kč vynaložím navíc pro udržení 1 pacienta navíc na PASI 100 za 1 rok léčby oproti léčbě přípravkem Hyrimoz“.

Na základě výše uvedených výsledků našeho modelu lze navrhnout nákladově neefektivnější posloupnost linií podávání jednotlivých biologik (tj. eskalace léčby) jak pro pacienty jen s plakovou psoriázou (dále jen „bez PsA“), tak pro pacienty se současně aktivní psoriatickou artropatií (dále jen „s PsA“) (viz tabulka č. 3). Přípravek Hyrimoz (adalimumab) lze navrhnout za přípravek 1. volby jak u pacientů bez PsA, tak u pacientů s PsA – adalimumab je také uveden mezi prvoliniovými přípravky biologické léčby dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10) – viz obrázek č. 2. Zessly, ačkoliv je dle bodových hodnot CER cca 1,1–1,25× nákladově efektivnější než Hyrimoz (viz tabulka č. 3), ale jen statisticky nevýznamně (viz graf č. 3 a č. 4) a při udržovací léčbě za 1 rok je dokonce i levnější než Hyrimoz, by měl být použit jen u pacientů s nemožností podání či neúčinnosti Hyrimozu (např. kvůli vysoké četnosti podávání udržovacích dávek, či kvůli nutnosti dosažení rychlého nástupu účinku – viz tabulka č. 4), a to při akceptaci i. v. podávání ze strany pacienta. U Zessly je toto doporučení navrženo vzhledem k jeho specifickému postavení (tj. jako jediný z biologik je podáván formou i. v. infuze a má nej-

**Tab. 1.** Přehled pacientů nasazených na přípravky biologické léčby jako 1., 2. či 3. volba ve FN Olomouc

Celkový počet pacientů nasazených na daný lék jako 1., 2. či 3. volba a % pacientů z nasazených, kteří byli switchováni na další lék, resp. ukončili léčbu na daném léku (od 2016 do 27.8.2021):											
1. volba		2. volba		3. volba		4. volba		5. volba		6. volba	
lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů
ENBREL (etanercept)	34	ENBREL (etanercept)	18	ENBREL (etanercept)	4	ENBREL (etanercept)	0	ENBREL (etanercept)	0	ENBREL (etanercept)	0
HUMIRA (adalimumab)	30	HUMIRA (adalimumab)	18	HUMIRA (adalimumab)	5	HUMIRA (adalimumab)	0	HUMIRA (adalimumab)	0	HUMIRA (adalimumab)	0
HYRIMOZ (adalimumab)	22	HYRIMOZ (adalimumab)	17	HYRIMOZ (adalimumab)	5	HYRIMOZ (adalimumab)	0	HYRIMOZ (adalimumab)	0	HYRIMOZ (adalimumab)	0
REMICADE (infliximab)	11	REMICADE (infliximab)	6	REMICADE (infliximab)	2	REMICADE (infliximab)	0	REMICADE (infliximab)	0	REMICADE (infliximab)	0
REMSIMA (infliximab)	6	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0
INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	7	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0
CIMZIA (certolizumab)	8	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0
STELARA (ustekinumab)	12	STELARA (ustekinumab)	13	STELARA (ustekinumab)	9	STELARA (ustekinumab)	0	STELARA (ustekinumab)	0	STELARA (ustekinumab)	0
COSENTYX (secukinumab)	28	COSENTYX (secukinumab)	10	COSENTYX (secukinumab)	9	COSENTYX (secukinumab)	0	COSENTYX (secukinumab)	0	COSENTYX (secukinumab)	0
TALTZ (ixekizumab)	9	TALTZ (ixekizumab)	12	TALTZ (ixekizumab)	8	TALTZ (ixekizumab)	0	TALTZ (ixekizumab)	0	TALTZ (ixekizumab)	0
KYNTHEUM (brodalumab)	6	KYNTHEUM (brodalumab)	4	KYNTHEUM (brodalumab)	3	KYNTHEUM (brodalumab)	0	KYNTHEUM (brodalumab)	0	KYNTHEUM (brodalumab)	0
TREMFYA (guselkumab)	8	TREMFYA (guselkumab)	6	TREMFYA (guselkumab)	3	TREMFYA (guselkumab)	0	TREMFYA (guselkumab)	0	TREMFYA (guselkumab)	0
SKYRIZI (risankizumab)	3	SKYRIZI (risankizumab)	2	SKYRIZI (risankizumab)	2	SKYRIZI (risankizumab)	0	SKYRIZI (risankizumab)	0	SKYRIZI (risankizumab)	0
<b>80</b>		<b>177</b>		<b>177</b>		<b>177</b>		<b>177</b>		<b>177</b>	
<b>290</b>		<b>290</b>		<b>290</b>		<b>290</b>		<b>290</b>		<b>290</b>	



vyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků (19)), infliximab je mj. také uveden až mezi druholiniovými přípravky biologické léčby dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10) – viz obrázek č. 2. Při neúčinnosti či netolerování Hyrimozu, resp. Zessly, se jako 2. volba biologika u pacientů bez PsA nabízí Kyntheum (brodalumab) a jako 3. volba pak Skyrizi (risankizumab) – viz tabulka č. 3. Při neúčinnosti či netolerování Hyrimozu, resp. Zessly, se jako 2. volba biologika u pacientů s PsA nabízí Tremfya (guselkumab) a jako 3. volba Taltz (ixekizumab) – viz tabulka č. 3.

## Diskuze

Vzájemné srovnání v efektu léčby jednotlivých biologických přípravků u psoriázy bylo provedeno na základě publikovaných výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím vybraných NMA (2, 3), a to kvůli neexistenci randomizovaných kontrolovaných studií přímého srovnání (dále jen „RCT“) všech přípravků biologické léčby navzájem. NMA umožňuje srovnávat i intervence, které nebyly přímo srovnávány v RCT, ale je třeba mít na paměti, že úroveň důkazů mezi výsledky a jednotlivými intervencemi není stejná (10). NMA má v systému EBM pozici observační studie, je tedy na nižším stupni žebříčku dle evidence EBM než RCT (28), ale při neexistenci RCT jde o nejvyšší sílu důkazu. NMA vytváří odhady relativních účinků mezi jakoukoli dvojicí intervencí v síti a obvykle poskytuje přesnější

**Tab. 2.** Ceny terapie za indukční dobu a za udržovací léčbu po dobu 1 roku (na prvním místě je uveden přípravek Hyrimoz (důvody pro jeho prioritu viz část Výsledky), řazení ostatních přípravků v tabulce je nahodilá a neodráží pořadí preference!)

název léku	účinná látka	mechanismus účinku	cena udrž. léčby na 1 pac./ rok vč. započtení bonusů (dle dávk. v SPC či v závorce u názvu)	cena za prvních 16 týdnů léčby (u etaner. za 12 týdnů) za 1 pac. vč. započtení bonusů (dle dávk. v SPC či v závorce u názvu)
HYRIMOZ 40mg inj. 2x0,8ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	110 027 Kč	42 318 Kč
INFLECTRA 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahvi.)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	133 363 Kč	82 070 Kč
KYNTHEUM 210mg inj. 2x1,5ml	brodalumab	inhibitor IL-17A, IL-17F a IL-25	313 874 Kč	120 721 Kč
TALTZ 80mg inj. 2x1ml	ixekizumab	inhibitor IL-17A	313 879 Kč	217 301 Kč
ZESSLY 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	93 354 Kč	57 449 Kč
TREMFYA 100mg inj. 1x1ml	guselkumab	inhibitor IL-23	313 876 Kč	144 866 Kč
COSENTYX 150mg inj. 2x1ml	secukinumab	inhibitor IL-17A	314 737 Kč	209 824 Kč
HUMIRA 40mg inj. 2x0,4ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	157 181 Kč	60 454 Kč
ENBREL 50mg inj. 4x1ml (zvoleno vyšší dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, pak 50mg 1x týdně)	etanercept	inhibitor TNF-alfa	157 178 Kč	72 543 Kč
STELARA 45mg inj. 1x0,5ml (zvolena jen dávka 45mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky jen 45 mg v ČR)	ustekinumab	inhibitor IL-12 a IL-23	267 809 Kč	185 421 Kč
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 200 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	157 179 Kč	72 544 Kč
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 400 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	314 357 Kč	108 816 Kč
SKYRIZI 75mg inj. 2x0,83ml	risankizumab	inhibitor IL-23	305 076 Kč	210 397 Kč

odhady než jediný přímý nebo nepřímý odhad (29), ale je třeba u ní respektovat několik podmínek: homogenitu, tranzitivitu a konzistenci (28). NMA publikovaná v roce 2021 (3) byla vybrána z následujících důvodů: zahrnutí všech v ČR používaných přípravků biologické léčby v dávkování dle SPC (4), v publikování výsledků zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém používání a zahrnutí největšího počtu RCT, které tím zvyšují statistickou sílu výsledné NMA. Jen pro etanercept po indukční době v dávce 100 mg týdně po dobu 12 týdnů byla použita hodnota z jiné NMA (2) publikované v roce 2019, protože tato intervence v dávkování 100 mg týdně nebyla vyhodnocena v předchozí NMA (3) – zahrnutí tohoto jedno-

ho výsledku z NMA (2) mezi ostatní výsledky předchází NMA (3) bylo učiněno na základě výsledků srovnání hodnot týkajících se etanerceptu po indukční době v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů mezi oběma NMA v parametru PASI 75, 90 a 100, které byly velmi podobné (rozdíly byly jen cca: 3 %, 7 %, resp. 11 %). Hlavní limitací obou těchto NMA je samozřejmě předpoklad tranzitivity (3).

Pořadí přípravků dle setrvání pacienta na léčbě z dat Kožní kliniky FN Olomouc od roku 2016 do 27. 8. 2021 uvedených v tabulce č. 1 může s určitou limitací sloužit jako komplementární „real world evidence“ (32) k výsledkům výše uvedených NMA. Nejrobustnější data ve FN Olomouc

**Tab. 3.** Návrh nákladově neefektivnější eskalace léčby biologiky dle našeho modelu (na prvním místě je uveden přípravek Hyrimoz (důvody pro jeho prioritu viz část Výsledky), řazení ostatních přípravků v tabulce je nahodilá a neodráží pořadí preference, pořadí eskalace přípravků je uvedeno v posledním sloupci!)

název léku	účinná látka	mechanismus účinku	násobek poměru cena/účinnost vůči HYRIMOZU (dle bod. hodnot) při udržovací léčbě 1 rok (CER=cena za udržení 1 pac. na PASI 100 za 1 rok léčby)	násobek poměru cena/účinnost vůči HYRIMOZU (dle bod. hodnot) za prvních 16 týdnů léčby, u etaner. za 12 týdnů (CER=cena za dosažení PASI 100 u 1 pac. za 16 týdnů léčby)	linie léčby dle výsledků modelace :
HYRIMOZ 40mg inj. 2x0,8ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	1 (409.299 Kč)	1 (269.565 Kč)	1. s PsA i bez PsA
INFLECTRA 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	1,3	1,2	přejít na levnější biosimilar Zessly !
KYNTHEUM 210mg inj. 2x1,5ml	brodalumab	inhibitor IL-17A, IL-17F a IL-25	1,4	1,1	2. bez PsA
TALTZ 80mg inj. 2x1ml	ixekizumab	inhibitor IL-17A	1,6	2,0	3. s PsA 5. bez PsA
ZESSLY 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	0,9	0,8	1. vyjimečně jen při určité formě psoriázy jinak 1. s PsA i bez PsA při nemožnosti podat Hyrimoz
TREMFYA 100mg inj. 1x1ml	guselkumab	inhibitor IL-23	1,4	1,6	2. s PsA (PsA samotná v ČR nehrazena) 4. bez PsA
COSENTYX 150mg inj. 2x1ml	secukinumab	inhibitor IL-17A	1,9	2,4	6. s PsA 8. bez PsA
HUMIRA 40mg inj. 2x0,4ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	1,4	1,4	přejít na levnější biosimilar Hyrimoz !
ENBREL 50mg inj. 4x1ml (zvoleno vyšší dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, pak 50mg 1x týdně)	etanercept	inhibitor TNF-alfa	2,3	3,7	1. vyjimečně jen při určité formě psoriázy, jinak 7. s PsA, 9. bez PsA
STELARA 45mg inj. 1x0,5ml (zvolena jen dávka 45mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky jen 45 mg v ČR)	ustekinumab	inhibitor IL-12 a IL-23	2,2	4,1	8. s PsA (PsA samotná v ČR nehrazena) 10. bez PsA
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 200 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	2,5	1,8	4. s PsA 6. bez PsA
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 400 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	3,8	2,0	5. s PsA 7. bez PsA
SKYRIZI 75mg inj. 2x0,83ml	risankizumab	inhibitor IL-23	1,1	1,9	3. bez PsA



**Tab. 4.** Srovnání benefit/risk jednotlivých biologik (barevně zvýrazněné přípravky značí přípravky patřící mezi nákladově nejefektivnější – s výjimkou přípravků obsahujících infliximab pro jeho specifické postavení mezi biologiky)

	výhody:	nevýhody:
ustekinumab	* <b>udržovací dávka co 12 týdnů</b> (spolu s risank. nejdelší interval ze všech biologik) * <b>méně vážných NÚ než IL-17i</b> (kromě malignit) a TNFi	* účinnost je nižší než u IL-17A inhibitorů či IL-23 inhibitorů - asi na úrovni adalim. a certoliz. (oba iTNF)
ixekizumab	* <b>velmi vysoká účinnost v indukční fázi (spolu s brodal. a risank. nevyšší), udržovací dávka co 4 týdny</b> * <b>pravděpodobně 2. nejrychlejší nástup účinku</b> (cca 24% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodalumabu * <b>z IL-17Ai a IL-23i (tzn. neúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA</b>	* <b>úvodní dávka</b> , má celkem 7 dávek (jedna dávka každý 2. týden) * <b>z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má spolu s risank. v modelu nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby po secukinumabu</b>
secukinumab	* vysoká účinnost (pravděpodobně 2. nejvyšší po ostat. IL-17i a IL-23i), * <b>z IL-17Ai a IL-23i (tzn. neúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA</b> * biolog. s 2. nejdelším biolog. poločasem, * <b>pravděpod. 4. nejrychlejší nástup účinku</b> (cca 13% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodal., ixekiz. a inflix.	* počáteční dávka obsahuje celkem 5 dávek (1 dávka každý týden) * <b>z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má v modelu pravděpodobně nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby, i v udržovací léčbě</b>
brodalumab	* <b>velmi vysoká účinnost jak v induk. tak v udrž. fázi (spolu s risank.)</b> * <b>pravděp. nejrychlejší nástup účinku (cca 29% pac. PASI 90 po 4 týdnech) ze všech biologik</b> * <b>v indukční fázi je výrazně levnější než podobně účinný risank. a ixek.</b>	* <b>2. nejvyšší četnost podávání udrž. dávky z biologik (co 2 týdny) po etanerceptu</b> * <b>z IL-17Ai a IL-23i (tzn. neúčinn. biol.) je není možno použít u psoriázy s PsA</b> * <b>pravděpodobně vyšší výskyt NÚ než IL-23i (guselk. a risank.)</b> * <b>možné zvýšené riziko sebevraždy</b>
guselkumab	* <b>velmi vysoká účinnost v udrž. fázi (pravděpodobně 2. nejvyšší s brodal. po risank.),</b> * <b>udržovací dávka co 8 týdnů</b> * <b>pravděpodobně nejnižší výskyt význam. NÚ z biol. (spolu s risank. - oba IL-23i)</b> * <b>z IL-17Ai a IL-23i (tzn. neúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA</b>	* v klin. praxi je kratší dobu než IL-17Ai a ustekin. (má méně klin. dat o účinnosti a bezpečnosti) * <b>má pomalejší nástup účinku než brodal. a ixek. (asi 8x menší PASI 90 ve 4. týdnu), má proto nižší účin. po indukci než brodal., risank. a ixek.)</b>
risankizumab	* <b>velmi vysoká účinnost jak v induk. tak v udrž. fázi (spolu s brodal.)</b> * <b>udrž. dávka co 12 týdnů</b> (spolu s ustekin. nejdelší interval z biologik), * <b>pravděpod. nejnižší výskyt význam. NÚ z biologik (spolu s guselk.), biolog. s nejdelším poločasem</b>	* <b>z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má spolu s ixek. v modelu nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby po secuk.</b> * <b>z IL-17Ai a IL-23i (tzn. neúčinn. biol.) je není možno použít u psoriázy s PsA</b> * v klin. praxi je kratší dobu než IL-17Ai a ustekin. (má méně klin. dat), * <b>pomalejší nástup úč. než brodal. a ixek. (asi 4x menší PASI 90 ve 4. týd.)</b>
infliximab	* <b>udržovací dávka co 8. týden, dobrá účinnost (zřejmě neúčinnější z TNFi, účinnost je pravděpodobně vyšší než u ustekin.),</b> * <b>po etanerceptu je společně s adalim. nejdéle v klin.praxi</b> * <b>pravděpodobně 3. nejrychlejší nástup účinku</b> (cca 16% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodal. a ixekizumabu	* <b>i.v. infuze (ostatní biolog. mají s.c. aplik.),</b> * <b>nejvyšší četnost vážných NÚ a vážných infekcí z biolog. (viz níže pozn.6 na listu "ceny léčiv")</b> * IL-17Ai a IL-23i jsou pravděpodobně účinnější * <b>zatím nemám data (spolu s certol.) o dlouhodobé účinnosti</b>
etanercept	* <b>ze všech TNFi má nejnižší četnost výskytu vážných infekcí, oproti ostatním TNFi tvorba protilátek proti němu nesnižuje účinnost léčby</b> * <b>ze všech biologik je nejdéle v klinické praxi</b>	* <b>nejvyšší četnost podávání udrž. dávek (1x týdně)</b> * má nejpomalejší nástup účinku ze všech biolog., biolog. s nejkratším biolog.poločasem * <b>pravděpodobně nejméně účinné biologikum</b>
adalimumab	* <b>jeho biosimilar, přípravek Hyrimoz je modelově nákladově nejefektivnější ze všech s.c. biologik</b> * <b>po etanerceptu je společně s infliximabem nejdéle v klin.praxi</b>	* <b>2. nejvyšší četnost podávání udrž. dávek (co 2. týden) po etanerceptu</b> * <b>společně s certoliz. a ustekin. pravděpodobně nejnižší účinnost z biologik po etanerceptu</b>
certolizumab pegol	* <b>minimální průnik přes placentu</b>	* <b>ze všech TNFi je v klinické praxi nejkratší dobu (nemá zatím biosimilars)</b> * <b>2. nejvyšší četnost udrž. dávek (co 2. týden) po etanerceptu, společně s adalim.</b> * <b>ustekin. nejnižší účinnost z biologik po etanerceptu</b> * <b>společně s adal. a ustekin. pravděpod. nejnižší účinnost z biolog. po etanerceptu</b> * <b>zatím nemám data (spolu s certol.) o dlouhodobé účinnosti</b>

jsou samozřejmě pro anti-TNFα přípravky (kromě certolizumabu) – celkem u více jak 60 % pacientů z hodnocených biologik ve FN Olomouc byl v 1. až 2. linii nasazen anti-TNFα přípravek. U látek s již používanými biosimilárními přípravky (tj. adalimumab a infliximab) byly pro zhodnocení pořadí přípravků zohledněny jen originální přípravky, protože (na rozdíl od biosimilárních) nebyly po větší část doby jejich používání (resp. nasazování) na trhu ještě tolik dostupné účinnější non anti-TNFα přípravky – proto předpokládám jejich nasazování širšímu spektru pacientů (i s těžkými formami psoriázy) oproti později nasazovaným biosimilárním přípravkům, které již nemusely být nasazovány tak širokému spektru pacientů. I za předpokladu velmi pravděpodobného zkreslení výsledků u některých přípravků s malým počtem pacientů (zejména risankizumab a pak také brodalumab) tato data z FN Olomouc zhruba korelují s výsledky NMA zpracovaných v grafu č. 1 a 2.

Analýza nákladové efektivity (dále jen „CEA“) (18) byla vybrána jako druh farmakoekonomické analýzy u psoriázy z následujících důvodů:

- jedná se o srovnání různých, ale porovnatelných intervencí (léčba biologiky) v rámci jednoho onemocnění,
- je jasně definován přínos (efekt) těchto intervencí v podobě procentuálního PASI u tohoto onemocnění s dostatečně robustními daty z hlediska evidence,
- hodnocení dosažení určité míry procentuálního PASI po ukončení indukční doby je v ČR podmínkou úhrady ze strany zdravotních pojišťoven,
- četnost ukončení léčby biologikem z důvodu nežádoucích účinků byla dle publikovaných studií a NMA (15, 19) celkově velmi nízká (vždy do 3 %, kromě infliximabu, který měl 5–7 %) a statisticky významně se nelišila od placeba (kromě infliximabu a ixekizumabu, který byl jen hraničně horší než placebo), což umožnilo

nezahrnovat tento parametr do farmakoekonomické analýzy z důvodu malé významnosti, ale naopak použít pro CEA jen samotný parametr účinnosti.

Do CEA nebyly zahrnuty možné nežádoucí účinky vyplývající z dlouhodobého užívání biologik (např. celková mortalita, závažné KV příhody, malignity, závažné infekce) z důvodu jejich nízké incidence dle výsledků PSOLAR reportu z roku 2016 (15) – konkrétně: všechny byly s incidencí pod 1 na 100 pacientoroků, kromě vážných infekcí, které byly s incidencí cca 1–3 na 100 pacientoroků dle druhu přípravku.

Z možných hodnot procentuálního PASI byl PASI 100 vybrán z těchto důvodů:

- mezi velkou většinou přípravků biologické léčby u psoriázy (kromě ustekinumabu a částečně i certolizumabu) se zvětšují rozdíly mezi nimi v účinnosti úměrně s rostoucí hodnotou procentního PASI jak po indukční době, tak po dlouhodobém

užívání (2, 3), takže při PASI 100 jsou difere-  
rence v účinnosti mezi přípravky nejvyšší  
(např. při srovnání přípravků vůči adali-  
mumabu jsou rozdíly v účinnosti mezi PASI  
75 a PASI 50 po indukční době cca 1,1×  
větší, mezi PASI 100 a PASI 75 jak po in-  
dukční době, tak po dlouhodobém užívání  
pak cca 1,2–1,9× větší),

- ačkoliv podmínky úhrady u přípravků bio-  
logické léčby v ČR (4) jsou dány dosažením  
hodnoty PASI 50 či 75 (dle druhu přípravku)  
po indukční fázi a aktuální léčebné cíle  
v Evropě (10) jsou také buď PASI 75 a výše  
nebo PASI mezi 50–75 a současně DLQI  
pod 5; procentní hodnota PASI 90 až 100  
může představovat nejlepší smysluplnou  
klinickou odpověď místo PASI 75, zejména  
u pacientů s velmi těžkou psoriázou, tj.  
absolutní hodnotou PASI 20 a více (22).

Do nákladů CEA byly zahrnuty jen ceny za  
jednotková balení přípravků dle maximálních  
úhrad k 18. 9. 2021 (4) (u dvou vybraných pří-  
pravků také včetně modelované fiktivní výše  
finančního bonusu vztahujícího se jen pro  
tyto přípravky, je nutné zdůraznit, že mode-  
lovaná situace neodráží reálný stav obchodní  
politiky ve FN Olomouc) a to z důvodu stej-  
ného způsobu podávání všech biologických  
přípravků (kromě přípravků s infliximabem)  
s. c. způsobem. Tzn., že lze předpokládat zhru-  
ba stejnou výši (a to relativně nízkou) dalších  
přímých medicínských nákladů spojených  
s aplikací těchto přípravků, kromě přípravků  
s infliximabem – u nich, vzhledem k jejich i. v.  
způsobu aplikace, nebyly další náklady spo-  
jené s jejich podáváním také započítávány,  
ale při hodnocení výsledků analýzy CEA byly  
tyto přípravky vyděleny zvlášť jako specifické  
přípravky (viz výše v části Metodika). Navíc výši  
těchto dalších přímých medicínských nákla-  
dů spojených s s. c. aplikací biologik považuji  
v poměru k ceně samotného přípravku za  
málo významnou, protože pro jediný z bio-  
logik podávaný i. v. formou (infliximab, a to  
konkrétně pro nejlevnější modelovaný Zessly)  
by poměr ceny spojené s jednou aplikací pří-  
pravku vůči ceně samotného přípravku (jedné  
dávky) činil jen cca 11 % – náklady na i. v. podá-  
ní biologika (vč. premedikace) předpokládám  
ve výši cca 1 600 Kč za 1 infuzi dle modelace  
z roku 2014 (38). Kdežto vstupní variabilita

účinnostního parametru PASI 100 vůči jeho  
bodové hodnotě u analyzovaných biologik  
(kromě etanerceptu) během indukční doby  
činí přibližně  $\pm 12$  až 33 % dle druhu biologika  
(viz graf č. 1).

Náklady za léčbu event. nežádoucích  
účinků nebyly taktéž do celkových nákla-  
dů započítávány z důvodu nízké incidence  
vážných nežádoucích účinků či vážných in-  
fekcí dle výsledků RCT (15, 37). Tyto výsled-  
ky (15, 37) se významně nelišily od placeba,  
kromě certolizumabu ve vyšším dávkování  
a infliximabu v případě vážných nežádoucích  
účinků (četnost oproti placebo byla u obou  
jen mírně zvýšená), v případě vážných infekcí  
pak u infliximabu (četnost oproti placebo zde  
byla výrazně zvýšená) a částečně i u adali-  
mumabu (četnost oproti infliximabu byla ale  
cca 6× nižší). Výši nákladů spojených s léčbou  
event. nežádoucích účinků považuji v poměru  
k ceně samotného přípravku také za málo  
významnou. Jako příklad opět uvádím pří-  
pravek Zessly (infliximab), protože se jedná  
o přípravek s nejvyšší četností vážných infekcí  
(konkrétně u 6 % pacientů během indukce  
(37)) a současně s jedním z nejnižších nákladů  
(při kalkulaci ceny jen samotného přípravku)  
vynaložených za indukční dobu – 57 449 Kč  
(viz tabulka č. 2); při ceně cca 29 000 Kč za léč-  
bu respirační infekce (38) bude podíl ceny spo-  
jené s léčbou vážné infekce (při výše uvedené  
četnosti 6 %) vůči ceně léčby samotným pří-  
pravkem Zessly za indukční dobu činit jen 3 %.

Vzhledem k použití jen jednoho přínosu  
(efektu), a to PASI 100 v naší CEA, včetně 95 %  
CI, nebyla už prováděna analýza senzitivity,  
ani validace výsledků (18). Vzhledem k výpo-  
čtu cen u udržovací léčby jen po dobu 1 roku,  
nemusela být prováděna ani diskontace (18).

Výhodou této prezentované studie ná-  
kladové efektivity u psoriázy je předložení  
metody, která umožňuje použití obecně u ja-  
kéhokoliv poskytovatele zdravotních služeb  
v ČR (dále jen „poskytovatel“), v kontextu jeho  
reálných cen příslušných přípravků.

Dle modelace použité v naší studii (podle  
grafu č. 7) s vyznačením linií nákladové efek-  
tivnosti (24) vyplývá, že pokud u pacientů  
s psoriázou bez PsA (při stejné výši rozpočtu)  
chceme:

1. co nejefektivněji zprostředkovat léčbu  
biologiky co největšímu počtu pacientů,

pak ve 2. linii po selhání či netolerová-  
ní anti-TNF $\alpha$  přípravků (tj. Hyrimoz, příp.  
Zessly) použijeme dle našeho modelu  
Kyntheum místo Skyrizi – tím můžeme vel-  
mi pravděpodobně (za předpokladu tole-  
rance Kynthea pacientem) při dosažení cca  
stejněho efektu ušetřit u jednoho pacienta  
za prvních 16 týdnů léčby cca 90 000 Kč.  
I když je roční léčba přípravkem Skyrizi  
v udržovacím dávkování téměř o 9 000 Kč  
levnější než léčba přípravkem Kyntheum,  
hypoteticky (za předpokladu dlouhodo-  
bě stále stejných cen) by se náklady za  
použití Skyrizi v indukční době „vrátily“  
až po 10 letech jeho užívání v udržovací  
dávce. Ale za efektivně „ušetřenou“ částku  
90 000 Kč můžeme za prvních 16 týdnů  
nasadit léčbu méně účinným přípravkem  
Hyrimoz navíc u dvou dalších pacientů.

2. co nejefektivněji vypočítat rozložení ná-  
kladů na jednotlivé přípravky při nemění-  
cím se počtu pacientů léčených v daném  
centru, pak např. při explicitním rozpočtu  
200 000 Kč na 1 pacienta ročně vychází ná-  
kladově nejefektivněji mít přibližně na ka-  
ždých 11 pacientů s Hyrimozem 9 pacientů  
na Kyntheu, v tomto případě dosáhneme  
při dané rozpočtové částce připadající na  
1 pacienta nejvyššího efektu v podobě  
procentní míry PASI 100.

Graf č. 7 v sobě s výhodou obsahuje grafic-  
ky zakomponované parametry CER, ICER i výši  
nákladů pro jednotlivé přípravky či sekvenace.  
Konkrétně: tangens úhlu mezi linií nákladové  
efektivity vedené z bodu 0 do bodu konkré-  
tního přípravku a osou x (tj. osou účinnosti)  
se rovná hodnotě CER daného přípravku,  
tangens úhlu mezi linií nákladové efektivity  
vedené z bodu jednoho přípravku do bodu  
druhého přípravku a osou x (tj. osou účinnosti)  
se zase rovná hodnotě ICER druhého příprav-  
ku vůči prvnímu (36).

Tento model hodnocení nákladové efekti-  
vity vytvořený v softwaru Excel umožňuje bez-  
prostřední interaktivitu a grafickou vizualizaci  
při jakémkoliv změně vstupních proměnných  
(tj. jednotkové ceny, bonusy, údaj o účinnosti,  
případně doplnění nového přípravku). To pak  
může velmi dobře posloužit také obchodnímu  
oddělení příslušného poskytovatele jako vý-  
znamný podklad pro další jednání s příslušnými



dodavateli přípravků biologické léčby v rámci dohadovaných cen a bonusů spadajících pod obchodní tajemství (13). Jak již bylo výše uvedeno, tak k 31. 12. 2020 bylo biologickou či cílenou léčbou na psoriázu v ČR léčeno celkem 2 474 pacientů (35). Dle NZIS reportu (14) bylo v roce 2017 dispenzarizováno pro psoriázu v ČR celkem 97 450 pacientů. Při předpokládané četnosti 60 % výskytu chronické ložiskové psoriázy (5) a předpokladu 20 % četnosti výskytu středně těžké až těžké formy vyžadující systémovou léčbu u pacientů s ložiskovou psoriázou (12, 15) docházíme k počtu cca až 11 000 pacientů vyžadujících systémovou léčbu psoriázy. Dle údajů z registru BIOREP (33) byla v roce 2019 průměrná doba od diagnózy do nasazení biologické léčby 21,5 let, v roce 2020 (17) podobně 21,6 let. Průměrná výchozí hodnota absolutního PASI v roce 2016 (34) byla 19,5 a DLQI 17,0, v roce 2020 (17) podobně PASI 18,9 a DLQI 16,6 – po 3–4 měsících biologické léčby byla průměrná hodnota absolutního PASI již jen 3,9 (to cca odpovídá průměrnému procentnímu PASI v výši 79 po 3–4 měsících léčby) a DLQI 3,5. Tyto výsledky zcela jasně poukazují na dlouhé období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR, nízkou kvalitu života těchto pacientů před nasazením biologické léčby a současně potvrzují vynikající účinnost biologické léčby u psoriázy v reálné praxi (34).

Recentně byla publikována studie ze Španělska (30), která také modelovala optimální algoritmus sekvenování léčby biologiky u psoriázy prostřednictvím CEA v parametru PASI 100, ale z pohledu plátce. Na rozdíl od přístupu v naší analýze tady byla použita simulace léčby během 5 let s použitím 840 různých léčebných kombinací sekvenací, zahrnující ale méně biologik než v naší analýze (konkrétně bez etanerceptu a infliximabu).

Z medicínského hlediska je nutno připomenout, že principy nákladové efektivity nelze aplikovat striktně absolutně. Většinou je to jen další kritérium (s různou vahou důležitosti) napomáhající neoptimálnějšímu výběru přípravku pro konkrétního pacienta zohledňující také další klinické faktory – viz tabulka č. 4 či např. obrázek č. 3 z belgického doporučení (31).

Limitací této analýzy je:

- Za prvé, že u jednotlivých RCT zahrnutých v NMA (2, 3) byla data po dlouhodobém

užívání hodnocena po indukční fázi (12 až 16 týdnů dle přípravku) a pak po následné udržovací fázi, celkem tedy byla doba sledování 48–52 týdnů dle přípravku. V naší analýze předpokládám u všech přípravků stejnou účinnost jen při udržovacím dávkování po celých 52 týdnů pro všechny přípravky – tento předpoklad ale nebyl v naší analýze externě validován.

- Za druhé – použitý parametr PASI 100 nepokrývá všechny aspekty kvality života pacienta jako skórovací systém DLQI. Torres a Puig (22) ale uvádějí, že pokles v absolutním PASI dobře koreluje s poklesem DLQI, to znamená, že lze velmi dobře předpokládat lepší kvalitu života úměrně se zvyšujícím se procentním PASI.

- Za třetí – u originálního přípravku a u jeho event. biosimilárních alternativ (tj. u látek: etanercept, infliximab a adalimumab (4)) předpokládám, že převod (switch) stabilního pacienta z originálního přípravku na biosimilární či podání biosimilárního přípravku pacientu dosud biologiky neléčenému je bezpečný, účinný (26) a také informovaný (27). Předpokládám také, že vícečetný převod mezi různými biosimilárními přípravky a originálem není upřednostňován, ale je přijatelný (26). Tyto předpoklady jsou částečně potvrzeny výsledky z přehledu omezeného počtu pacientů převáděných ve FN Olomouc z originálního přípravku biologické léčby na jeho biosimilární přípravek, či počtu pacientů nasazených na první biologikum v podobě biosimilárního přípravku (viz tabulka č. 1) a následných % ukončení léčby či převedení na jiné biologikum. Konkrétně: v přehledu (viz tabulka č. 1) figuruje originální přípravek s adalimumabem (Humira) a jeho biosimilární přípravek Hyrimoz, a také originální přípravek s infliximabem (Remicade) a jeho biosimilární přípravky Remsima a Inflectra.

- Za čtvrté – při srovnávání přípravků jsem nebral v potaz možné rozdíly v účinnosti daného biologika u pacienta dosud biologikem pro psoriázu neléčeného, tak již předlčeného, protože předpokládám obdobnou účinnost – viz např. v nedávné komplexní farmakoekonomické analýze

v USA (15) bylo předpokládáno také jen relativně malé 10 % snížení účinnosti u již předlčených pacientů.

- Za páté – data o účinnosti certolizumabu a infliximabu po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů) byla převzata pro účely naší CEA jako stejné z hodnot PASI 100 dosažených jen po indukční době (včetně 95 % CI), a to pro nedostupnost těchto dat ve vyhledávaných NMA. Proto lze u přípravků s těmito látkami předpokládat větší míru nejistoty výsledku nákladové efektivity po dlouhodobém užívání než u ostatních přípravků. Tato nejistota výsledku je ale částečně kompenzována použitím 95 % CI u parametru účinnosti (viz graf č. 2), který se následně přenáší i do výsledků CEA – viz grafy č. 4 a č. 6.
- Za šesté – nebyla provedena analýza scénáře výpočtu nákladové efektivity při hodnotách PASI 50 (pro anti-TNFα a ustekinumab) či PASI 75 (pro anti-IL 17 a anti-IL 23) po 16 týdnech léčby (jen u etanerceptu už po 12 týdnech), jak je uvedeno v úhradových podmínkách (4) v ČR k datu 18. 9. 2021.

## Závěr

Použitá metoda analýzy nákladové efektivity (CEA) biologických přípravků u psoriázy v kontextu modelovaných cen a bonusů u poskytovatele zdravotní péče potvrdila naši hypotézu, že jí lze poměrně přesně kvantifikovat efektivitu vynaložených limitovaných finančních prostředků při použití jednotlivých přípravků, včetně potenciálu k určení nákladově nejefektivnějšího způsobu eskalace léčby. Tj. při záměru zprostředkovat léčbu biologiky co největšímu počtu pacientů za podmínek stejného objemu financí, či při záměru co nejefektivněji vypočítat rozložení celkové fixních nákladů na jednotlivé přípravky při neměnicím se počtu pacientů léčených v daném centru. Tyto požadavky se stávají ještě naléhavějšími v kontextu publikovaného dlouhého období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR a nízkou kvalitou života těchto pacientů před nasazením biologické léčby. Jako velmi praktický nástroj vizualizace a rychlého zhodnocení výsledků analýzy se osvědčil dvourozměrný graf (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivity. V současném prostředí



zdravotnického systému v ČR je praktická aplikace principů, jak co nejefektivněji vynaložit náklady na použití léčiv v centrech specializované péče, de-facto na bedrech tohoto konkrétního poskytovatele. Myslíme si, že předkládaná metoda CEA použitá u konkrétního příkladu biologické léčby psoriázy může být (při adekvátním přizpůsobení) aplikována obecně u jakýchkoliv chronických onemocnění s jasně definovaným

parametrem přínosu (efektu), se současnou dostatečnou robustností dat z hlediska evidence. Dále je také podmínkou aplikace této metody CEA při použití u daného onemocnění, aby komparované intervence cenově nákladných léčivých přípravků měly ne příliš rozdílný bezpečnostní profil. Při kalkulaci nákladů za léčbu je nutno mj. zhodnotit také dopad dalších nákladů spojených s podáváním přípravku,

monitorací či s léčbou jeho event. nežádoucích účinků do celkové ceny za léčbu. Důležitou podmínkou pro praktické využití metody CEA v prostředí poskytovatele je také vytvoření jednoduchého interaktivního modelu hodnocení umožňujícího bezprostřední grafickou vizualizaci při změně jakýchkoliv vstupních proměnných, zejména cen za jednotku balení přípravků či výši bonusů.

## LITERATURA

1. Tichý M. Psoriáza – základní charakteristika častého onemocnění. *Dermatol. praxi* 2011;5(4):227-229.
2. Sawyer LM, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220868.
3. Armstrong AW, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:885-905.
4. AISLP – 2021.3s, stav k 1.9.2021
5. Feldman SR. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Topic 5664 Version 37.0.
6. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, May 2016. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016;20(5):375-431.
7. Abdallah HB, et al. Key Signaling Pathways in Psoriasis: Recent Insights from Antipsoriatic Therapeutics. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2021;11:83-97.
8. Fialová J, Kojanová M. Komplexní léčba psoriázy. *Dermatol. praxi* 2020;14(2):63-70.
9. Psoriasis Area and Severity Index. Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Psoriasis\\_Area\\_and\\_Severity\\_Index](https://en.wikipedia.org/wiki/Psoriasis_Area_and_Severity_Index) (staženo 30.9.2021).
10. Nast A, et al. EuroGuiDerm on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *JEADV* 2020;34:2461-2498.
11. Amatore F, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV* 2019;33:464-483.
12. Rozhodnutí SUKL k přípravku Skyrizi. Sp. zn. SUKL110905/2019. Staženo z Přehledu správních řízení na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
13. Ústavní stížnost: Úhrady moderních léčiv a léková centra – z: <https://www.zdravotnipojistenci.cz/ustavni-stiznost/obsah-stiznosti/ustavni-stiznost-uh rady-modernich-leciv-a-lekova-centra/> (staženo dne 30.9.2021).
14. Národní zdravotnický informační systém – ambulantní péče: NZIS report č. K/12(08/2018). Stručný přehled činnosti oboru dermatovenerologie za období 2007–2017.
15. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Condition Update. Final Evidence Report. 2018; August 03.
16. [https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/rozhovor-pri-mar-tomas-pospisi-lupenka-prevence-udalost-dne.A210622\\_171445\\_domaci\\_brzy](https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/rozhovor-pri-mar-tomas-pospisi-lupenka-prevence-udalost-dne.A210622_171445_domaci_brzy) (staženo 2.10.2021)
17. Kojanová M, et al. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. *Dermatologic Therapy*. 2021;34:e14849.
18. Klimeš J et al. Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmako-ekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). Květen 2020.
19. Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology*. 2020;183:pp628-637.
20. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/number-needed-to-treat-nnt> (staženo 4.10.2021).
21. Lalkhen, AG, McCluskey A, Statistics V. Introduction to clinical trials and systematic reviews. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008;8(4):143-146.
22. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Derm-Sifiliográficas* 2015;106(3):155-157.
23. Philips C, Thompson G. What is cost – effectiveness? Hayward Medical Communications. Second edition. February 2009.
24. Bala MV, Zarkin GA. Application of Cost-Effectiveness Analysis to Multiple Products: A Practical Guide. *Am J Managed Care* 2002;8(3):211-218.
25. Warren RB, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(1):73-86.
26. Cohen AD, et al. Biosimilars for the treatment of patients with psoriasis: A consensus statement from the Biosimilar Working Group of the International Psoriasis Council. *JAAD Int*. 2020;1(2):224-230.
27. Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP. Konsensus lékařů center biologické léčby oboru dermatovenerologie k problematice biosimilars. 29.3.2019.
28. Tužil J. Práce s literární evidencí. iHETA seminář v Praze dne 11.9.2020.
29. Chaimani A, et al. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. – z: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) (staženo dne 11.10.2021).
30. Egeberg A, et al. Modelling the optimal sequence of biologic therapies in plaque psoriasis in Spain. *Journal of Medical Economics* (2021), DOI: 10.1080/13696998.2021.1970953.
31. Lambert JLV, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *JEADV* 2020;34:1654-1665.
32. Doležal T. Data z reálné klinické praxe RWE. iHETA seminář v Praze dne 11.9.2020.
33. Kojanová M, et al. Registr biologické/cílené léčby BIOREP – Souhrnná zpráva za rok 2019. *Čes-slov Derm*. 2020;95(1):1-40.
34. Kojanová M, et al. Analýza pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou před zahájením biologické léčby v České republice – údaje z registru BIOREP 2005-2016. *Čes-slov Derm*. 2016;91(5):205-252.
35. Kojanová M, et al. Registr biologické/cílené léčby BIOREP – Souhrnná zpráva za rok 2020. *Čes-slov Derm*. 2021;96(1):1-56.
36. Goniometrická funkce. Wikipedia. [https://cs.wikipedia.org/wiki/Goniometrick%C3%A1\\_funkce](https://cs.wikipedia.org/wiki/Goniometrick%C3%A1_funkce) (staženo 1.11.2021).
37. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. 2016; December 02.
38. Lemtrada 12 mg (alemtuzumab). Analýza nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu v podmínkách České republiky. 28.1.2014. Staženo z dokumentů správního řízení k přípravku Lemtrada na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).