

## Liečivo upadacitinib (Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe

### projektový protokol

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

(Číslo žiadosti: 29280; ATC skupina: L04AA44; ŠÚKL kód: 3293D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 09.01.2024\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** Mgr. Nina Kráľovič

**Vedúci projektu pre ekonomickú časť:** Daniel Kozák, M.Sc.

**Autori:** Mgr. Kristína Janáková, PhD.

\* 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 upadacitinib (Rinvoq) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 01.09.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 02.09.2023), t.j. termín 09.01.2024. 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 Rinvoq v **danej indikácii** aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Rinvoq je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 09.01.2024** (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/29280>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Rinvoq. 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:

Ulcerózna kolitída (z angl. Ulcerative Colitis, UC) je chronické ochorenie charakterizované slizničným zápalom konečníka a hrubého čreva. Presná príčina ochorenia je doteraz neznáma, ale predpokladá sa, že je výsledkom narušenia zdravej rovnováhy slizničnej imunity a črevnej mikroflóry, ktorá sa prejaví v abnormálnej imunitnej odpovedi proti komenzálnym nepatogénnym baktériám. Výskyt UC má dva vekové vrcholy výskytu, s hlavným vrcholom medzi 15 až 30 rokmi (v niektorých publikáciách je udávané 20 až 40 rokov) a následne menší vrchol je aj vo veku 50 až 70 rokov.

Priebeh ochorenia je charakterizovaný nárazovou periodicitou s ťažko predvídateľným vznikom obdobia vzplanutia (relaps) a vymiznutia príznakov (remisia). Medzi najčastejšie klinické príznaky patrí krvavá hnačka a nutkanie na stolicu. Prítomné môžu byť aj príznaky, ktoré sa prejavujú na iných orgánoch alebo orgánových systémoch, predovšetkým postihujú kĺby, kožu, oči alebo krv. Klasifikácia podľa závažnosti UC zahŕňa stavy klinická remisia, mierna UC, stredne ťažká UC, ťažká UC. Podľa rozsahu UC sa rozlišuje proktitída - zápal je prítomný len v rekte, ľavostranná forma - po slezinový ohyb alebo distálna forma - po pečenný ohyb, pankolitída - postihnutie celého čreva. Pri UC je prítomné riziko potreby chirurgického zákroku na kontrolu ochorenia a tiež zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu.

Držiteľ registrácie podal 01.09.2023 žiadosť o rozšírenie indikácie lieku Rinvoq v zozname kategorizovaných liekov pre balenie 28 tabliet x 15 mg na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou po predošlej biologickej liečbe s ďalšími podmienkami (viď Tabuľka 1). EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Rinvoq v predmetnej indikácii v 05/2022.

### 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 upadacitinib (liek Rinvoq) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo upadacitinib (liek Rinvoq) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva upadacitinib (liek Rinvoq)?

---

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

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcerózna kolitída (UC) <i>Colitis ulcerosa</i></li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: K-51</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Colitis, Ulcerative</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.</li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať na Gastroenterologickej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitetnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica, na Hepatologicko - gastroenterologickom a transplantačnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ).</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Upadacitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Má mať imunosupresívne účinky a má pôsobiť selektívne, reverzibilne inhibične na Janusovej kinázy (JAK) s preferenciou pre JAK1 alebo JAK1/JAK3. Prozápalové cytokíny JAK sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev, upadacitinib má blokovaním JAK zmierňovať prejavy zápalu.</li> <li>• Indukčná dávka 45 mg perorálne (p.o.) raz denne počas 8 týždňov, pri nedosiahnutí adekvátneho terapeutického benefitu môže liečba trvať ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov). Udržiavacia dávka je 30 mg alebo 15 mg p.o. raz denne.</li> </ul> <p>MeSH: upadacitinib</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Ustekinumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na prozápalové proteíny IL-12 a IL-23.</li> <li>• Iniciačná dávka je intravenózna (i.v.) infúzia podľa váhy pacienta, približne 6 mg/kg - menej ako 55 kg dávka 260 mg, 55 kg až 85 kg dávka 390 mg a viac ako 85 kg dávka 520 mg. Udržiavacia subkutánna (s.c.) dávka 90 mg v 8. týždni po i.v., následne každých 8 alebo 12 týždňov.</li> </ul> <p><b>Tofacitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunosupresívum a inhibítor JAK.</li> <li>• Iniciačná dávka je 10 mg podávaných formou tablety dvakrát denne počas 8 týždňov, pri nedosiahnutí adekvátneho terapeutického benefitu môže liečba trvať ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov). Udržiavacia dávka je 5 mg dvakrát denne.</li> </ul> <p><b>Vedolizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonálna protilátka Ig-G, ktorá sa viaže na leukocyty spôsobujúce zápal v hrubom čreve.</li> <li>• Iniciačná dávka sú aspoň 2 i.v. infúzie 300 mg v 0. a 2. a v 6. týždni liečby. Udržiavacia s.c. dávka 108 mg sa podá namiesto ďalšej plánovanej i.v. (v 6. alebo 14. týždni liečby) a následne každé 2 týždne.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako aj liečebných režimov na liečbu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: ustekinumab, tofacitinib, vedolizumab</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Klinická odpoveď</b></li> <li>• <b>Endoskopická odpoveď</b></li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez dotazníky EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie.</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>

<sup>4</sup> EQ-5D = dotazník, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life).

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	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske 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 ECCO<sup>5</sup> 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).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>8</sup>, IQWiG<sup>9</sup>, CADTH<sup>10</sup>, HAS<sup>11</sup>, ZIN<sup>12</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.

---

<sup>5</sup> [ECCO](#) z angl. European Crohn's and Colitis Organisation.

<sup>6</sup> [NICE](#) z angl. The National Institute for Health and Care Excellence

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>9</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>10</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>12</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

### Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

### Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- 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.