

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

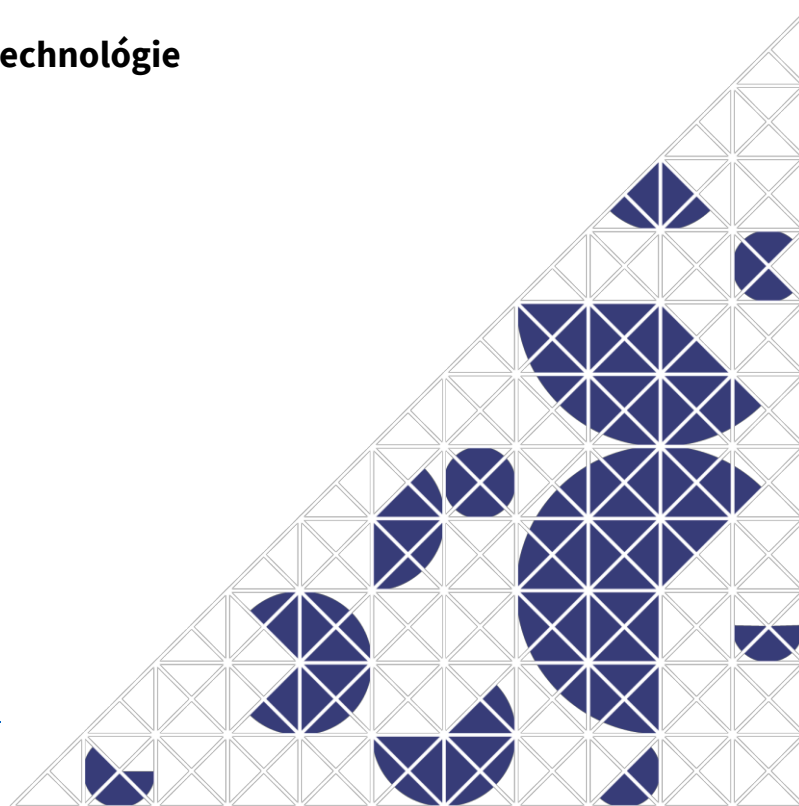
Číslo žiadosti:
29280

ATC skupina:
L04AA44

ŠÚKL kód:
3293D

Publikované dňa:
26.01.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 54B /2023

Obsah

| | |
|---|----|
| Záver odborného hodnotenia | 8 |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia | 10 |
| 1. Predmet hodnotenia | 11 |
| 1.1. Výskumné otázky | 11 |
| 1.2. Inklúzne kritériá | 11 |
| 2. Metóda | 14 |
| 2.1. Výskumné podotázky..... | 14 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia..... | 14 |
| 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza | 15 |
| 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie | 15 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi..... | 17 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) | 17 |
| 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)..... | 18 |
| 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) | 20 |
| 3.4. Opis intervencie (B0001)..... | 21 |
| 3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [22,]..... | 21 |
| 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)..... | 22 |
| 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)..... | 23 |
| 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [] | 23 |
| 3.9. Relevantné komparátory (B0001) [26] | 23 |
| 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory | 24 |
| 3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [26] | 24 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti..... | 26 |
| 4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti | 26 |
| 4.2. Klinická účinnosť..... | 27 |
| 4.3. Bezpečnosť..... | 37 |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu..... | 40 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti | 44 |
| 5.1. Záver o nákladovej efektívnosti | 44 |
| 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)..... | 44 |
| 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) | 60 |
| 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) | 62 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet | 64 |
| 6.1. Záver o dopade na rozpočet..... | 64 |
| 6.2. Základný scenár predložený DR | 64 |
| 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO..... | 67 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | 72 |

| | |
|--|----|
| 7.1. Etická analýza | 72 |
| 7.2. Organizačné aspekty | 73 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty..... | 73 |
| 7.4. Právne aspekty..... | 74 |
| 8. Zdroje | 76 |
| 9. Apendix | 80 |
| 9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov | 80 |
| 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov | 84 |
| 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov | 84 |
| 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov | 84 |
| 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie..... | 85 |
| 9.6. Validita klinických štúdií..... | 88 |

Tabuľky

| | |
|---|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá | 11 |
| Tabuľka 2: Rozdelenie aktivity ochorenia podľa parametra CDAI a HBI | 18 |
| Tabuľka 3: Montrealská a Viedenská klasifikácia CD | 19 |
| Tabuľka 4: Relevantné komparátory v klinickej praxi na Slovensku podľa DR | 23 |
| Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií..... | 27 |
| Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií zahrnutých v NMA dodanej DR | 30 |
| Tabuľka 7: Charakteristika populácie štúdií v NMA | 33 |
| Tabuľka 8: Čas analýzy dát v jednotlivých štúdiách vstupujúcich do NMA | 33 |
| Tabuľka 9: Výsledky priameho porovnania UPA vs. PBO v indukčnej a udržiavacej fáze liečby | 34 |
| Tabuľka 10: Výsledky NMA u BF pacientov v indukčnej a udržiavacej fáze liečby | 35 |
| Tabuľka 11: Porovnanie zmien v kvalite života pacientov v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE..... | 36 |
| Tabuľka 12: Nežiaduce udalosti reportované v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE | 37 |
| Tabuľka 13: Porovnanie výsledkov bezpečnosti UPA s relevantnými komparátormi VED, UST a s PBO z predloženej NMA..... | 39 |
| Tabuľka 14: Dávkovacie režimy intervencie a komparátorov | 45 |
| Tabuľka 15: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára 1 a 2 - Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze – štandardná dávka aj eskalovaná dávka..... | 50 |
| Tabuľka 16: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára Konvenčná liečba – prechodné obdobie pre vyprchanie prínosu biologickej liečby | 51 |
| Tabuľka 17: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára Konvenčná liečba | 51 |
| Tabuľka 18: Podiel pacientov v stave stredne ťažkej až ťažkej CD na základe stavu odpovedi po indukčnej fáze liečby | 51 |
| Tabuľka 19: Pravdepodobnosť straty účinnosti na biologickej liečbe v stave stredne ťažká až ťažká CD prepočítaná na cyklus - prechod do scenára Konvenčná liečba..... | 51 |
| Tabuľka 20: Rozdelenie pacientov do zdravotných stavov po operácii..... | 51 |
| Tabuľka 21: Diskrepancie v rozdelení pacientov na počiatočnej štandardnej / eskalovanej dávke v udržiavacej fáze liečby..... | 53 |
| Tabuľka 22: Hodnoty utilít v jednotlivých zdravotných stavoch použité vo FE modeli | 54 |
| Tabuľka 23: Dekrementy utilít súvisiace s AE použité vo FE modeli | 54 |
| Tabuľka 24: Pravdepodobnosť prerušenia liečby v jednotlivých ramenách | 55 |
| Tabuľka 25: Nastavenie DR a NIHO v prípade nákladov na balenia liekov | 56 |
| Tabuľka 26: Denné dávkovanie a úhrada jednotlivých liekov tvoriacich mix konvenčnej terapie a podiel pacientov na liečbe..... | 57 |

| | |
|--|----|
| Tabuľka 27: Výška nákladov na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch prepočítaná na cyklus | 58 |
| Tabuľka 28: Náklady na hospitalizácie podľa DR a po úprave NIHO..... | 58 |
| Tabuľka 29: Administrácia liečiv - náklady na výkony podľa DR a po úprave NIHO | 59 |
| Tabuľka 30: Výsledky základného scenára predloženého DR | 60 |
| Tabuľka 31: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO | 61 |
| Tabuľka 32: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty | 62 |
| Tabuľka 33: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia | 64 |
| Tabuľka 34: Dávkovanie liečiv v modeli | 65 |
| Tabuľka 35: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa DR | 65 |
| Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky | 66 |
| Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia | 66 |
| Tabuľka 38: Výpočet populácie vhodnú na liečbu UPA podľa NIHO | 69 |
| Tabuľka 39: Penetrácia na trh podľa NIHO | 69 |
| Tabuľka 40: Pacienti liečení UPA podľa období..... | 69 |
| Tabuľka 41: Podiel pacientov s eskalovanou a štandardnou dávkou liečiva v udržiavacej fáze | 69 |
| Tabuľka 42: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa NIHO | 69 |
| Tabuľka 43: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky | 70 |
| Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia | 71 |
| Tabuľka 45: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu predloženej NMA | 88 |

Obrázky

| | |
|---|----|
| Obrázok 1: Schematické znázornenie štúdie U-EXCEED | 28 |
| Obrázok 2: Schematické znázornenie štúdie U-EXCEL..... | 29 |
| Obrázok 3: Schematické znázornenie štúdie U-ENDURE | 30 |
| Obrázok 4: Prehľad relevantných štúdií zahrnutých v NMA pre ukazovateľ CDAI u BF pacientov: a) v indukčnej fáze liečby b) v udržiavacej fáze liečby | 31 |
| Obrázok 5: Schéma rozhodovacieho stromu | 46 |
| Obrázok 6: Schéma Markovovho modelu | 46 |
| Obrázok 7: Krivka času na liečbe v závislosti od vybranej intervencie | 55 |

Použité skratky

| | |
|---------|--|
| ADA | Adalimumab |
| AE | Adverse event - nežiaduca udalosť |
| AEOSI | Adverse event of special interest - nežiaduca udalosť osobitého záujmu |
| AOPP | Asociácia na ochranu práv pacientov SR |
| BF | Biological failure – pacienti po zlyhaní na predošlej biologickej liečbe |
| BIA | Budget impact analysis - Model dopadu na rozpočet |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve |
| CC | Conventional care – konvenčná liečba |
| CCF | Conventional care failure – zlyhanie na konvenčnej liečbe |
| CD | Crohn's disease – Crohnova choroba |
| CDAI | Crohn disease activity index - index aktivity Crohnovej choroby |
| CEP | Certolizumab pegol |
| CI | Confidence interval – Interval spoľahlivosti |
| con inf | Concentratum pro infusione - Infúzny koncentrát |
| CrI | Credible interval – Inverval dôveryhodnosti |
| CRP | C-reactive protein - C-reaktívny proteín |
| DB | Double blind – dvojito zaslepená |

| | |
|----------|---|
| DMARD | Disease Modifying Antirheumatic Drugs - Antireumatické lieky modifikujúce ochorenie |
| DR | Držiteľ registrácie |
| DRG | Diagnostic-related groups - Skupiny s podobnou diagnózou |
| EAG | External Assessment Group – Externá hodnotiaca skupina |
| EASI | Eczema area and severity index – index oblasti a závažnosti ekzému |
| ECCO | European Crohn´s and Colitis Organisation - Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu |
| EMA | European Medicines Agency - Európska lieková agentúra |
| EQ-5D-5L | Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií |
| ERG | Evidence review group – Skupina skúmajúca dôkazy |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate - rýchlosť sedimentácie erytrocytov |
| FACIT-F | The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue - Funkčné hodnotenie terapie chronického ochorenia – únava |
| FCP | Faecal calprotectin - fekálny kalprotektín |
| FE | Farmako-ekonomický |
| FE | Fixed effect – fixný vplyv (Poznámka NIHO: <i>použité pri hodnotení výstupov NMA</i>) |
| GIT | Gastrointestinálny trakt |
| HBI | Harvey-Bradshaw Index |
| HR | Hazard Ratio – pomer rizík |
| HRQoL | Health-related quality of life - Kvalita života v súvislosti so zdravím |
| HTA | Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie |
| i.v / IV | Intravenózna forma |
| IBD | Inflammatory bowel disease – zápalového ochorenie gastrointestinálneho traktu |
| IBDQ | The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - Dotazník pre zápalové ochorenia čriev |
| ICUR | Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov |
| IGRA | Interferon gamma release assay - test uvoľňovania interferónu gama |
| IL-23 | Interleukín-23 |
| INF | Infliximab |
| IO | Indikačné obmedzenie |
| ITT | Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť |
| JAK1 | Janusova kináza 1 |
| LTE | Long-term extension - dlhodobé predĺženie terapie |
| MEA | Managed entry agreement – Dohoda o podmienkach vstupu do úhradového systému |
| MeSH | Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov |
| MKCH | Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia |
| MM | Markovovova matica |
| MR | Magnetická rezonancia |
| MRI | Magnetic resonance imaging - Zobrazovanie magnetickou rezonanciou |
| MZ SR | Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky |
| N/A | No answer – bez odpovede |
| NCZI | Národné centrum zdravotníckych informácií |
| NHS | National Health Service - Národná zdravotná služba (v Anglicku) |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva |
| NIHO | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve |
| NMA | Network meta-analysis – Sieťová meta-analýza |
| NOD2 | Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2 - Proteín 2 obsahujúci oligomerizačnú doménu viažuci nukleotid |
| NS | Not significant - nesignifikantné |
| OL | Open label – otvorená (štúdiá) |
| OLS | Ordinary least squares regression – Obyčajná regresia metódou najmenších štvorcov |
| OS | Overall survival - Celkové prežívanie |
| OZ | Občianske združenie |
| p.o | Perorálna forma |

| | |
|-----------|--|
| PBO | Placebo |
| PICO | Population - Intervention - Compator - Outcome; Populácia - Intervencia - Komparátor - Výsledok |
| plc ifc | Pulvis pro concentrato pro infusione - Prášok na infúzny koncentrát |
| Q12W | Každých 12 týždňov |
| Q2W | Každé 2 týždne |
| Q4W | Každé 4 týždne |
| Q8W | Každých 8 týždňov |
| QALY | Quality-adjusted Life Year - Rok života v štandardizovanej kvalite |
| QD | Quaque die - každý deň |
| RCT | Randomized controlled trial - Randomizovaná kontrolovaná štúdia |
| RD | Risk difference - rozdiel rizík |
| s.c. / SC | Subkutánna forma |
| SE | Standard error - štandardná chyba |
| SES-CD | Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - jednoduché endoskopické skóre pre Crohnovu chorobu |
| sol inj | Solutio pro iniectioe - injekčný roztok |
| sol iru | Solutio pro iniectioe repleta in siphonibus - injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke |
| SPC | Summary of Product Characteristic - Súhrn charakteristických vlastností lieku |
| STAT | Signal transducer and activator of transcription - prevodník signálu a aktivátor transkripcie |
| SUCRA | Surface Under the Cumulative Ranking - Plocha pod kumulatívnym hodnotením |
| TA | Technology appraisal - hodnotenie technológie |
| tbl plg | Tabletta prolongata - Tableta s predĺženým uvoľňovaním |
| TNF | Tumor necrosis factor - tumor nekrotizujúci faktor |
| TOT | Time on treatment - Čas na liečbe |
| UC | Ulcerative colitis - ulcerózna kolitída |
| UPA | Upadacitinib |
| UST | Ustekinumab |
| ÚZP | Úhrada zdravotnej poisťovne |
| VED | Vedolizumab |
| VZP | Všeobecná zdravotná poisťovňa |
| ZKL | Zoznam kategorizovaných liekov |

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Rinvoq** v indikácii liečby pacientov so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou po predošlej biologickej liečbe, **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- **Držiteľ registrácie (DR) upraví požadovanú výšku úhrady za balenie** na maximálne [] eur, čo zodpovedá zľave [] % oproti požadovanej úhrade [] € za balenie a [] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 654 € / balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [] % oproti navrhovanej úhrade [] € za balenie), ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a z ďalších aspektov znižujúcich validitu štúdií a predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA).

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta:

- Crohnova choroba (z angl. Crohn's disease, CD) je chronické zápalové ochorenia, ktoré sa môže vyskytnúť v akejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu (z angl. inflammatory bowel disease, IBD). Charakteristickým znakom CD je vznik fokálnych, (peri)transmurálnych, či granulomatózných zápalov, ktoré sprevádzajú symptomatické prejavy najčastejšie vo forme bolesti žalúdka, krvavej stolice, hnačiek či straty telesnej hmotnosti. Ochorenie postihuje najmä ľudí v produktívnom veku a výrazne im znižuje kvalitu života.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **UPA = upadacitinib**
- Relevantné komparátory:
 - **UST = ustekinumab**
 - **VED = vedolizumab**, môže byť v udržiavacej fáze podávaný
 - v intravenózne forme (VED IV / VED 300 mg)
 - v subkutánnej forme (VED SC / VED 108 mg)
- Všetky liečivá okrem VED SC môžu byť v udržiavacej fáze liečby podávané v štandardnej a eskalovanej dávke. Účinnosť a bezpečnosť sa sledovala v jednotlivých ukazovateľoch zvlášť pre štandardnú a eskalovanú dávku.

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Liečivo UPA preukázalo prínos v indukčnej a udržiavacej fáze liečby voči VED a UST.**
 - **Účinnosť UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe NMA** dodanej DR pre populáciu pacientov po predošlom zlyhaní na biologickej liečbe (z angl. biological failure, BF).
 - **V indukčnej fáze liečby UPA 45 mg [] prínos v ukazovateli klinická remisia voči komparátoru VED, [] voči UST. V prípade hodnotenia klinickej odpovede [] UPA prínos voči VED a [] prínos voči UST. V ukazovateľoch endoskopickej odpovede UPA [] prínos v porovnaní s UST. Porovnanie s VED v endoskopických ukazovateľoch nebolo súčasťou NMA.**
 - **V udržiavacej fáze liečby UPA 15 mg [] prínos voči relevantným komparátorm v ukazovateli klinická remisia. V prípade intenzívnejšej dávky UPA 30 mg [] prínos v ukazovateli klinická remisia dokázaný voči všetkým relevantným komparátorm.**
- **Kvalita života** v porovnaní s relevantnými komparátormi nie je dostupná, porovnanie kvality života nebolo v rámci predloženej NMA uskutočnené.

- **Bezpečnostný profil** UPA bol v rámci NMA [redacted] s relevantnými komparátormi. Bezpečnosť však nebola v NMA porovnávaná špecificky pre populácie pacientov po predošlej biologickej liečbe, ale v kohortách pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (intention to treat, ITT), ktoré dostali aspoň jednu dávku UPA.
- V prípade nepriameho porovnania UPA s relevantnými komparátormi prostredníctvom NMA znižuje **kvalitu dôkazu** najmä vysoká heterogenita placebo (PBO) skupín v jednotlivých štúdiách v udržiavacej fáze, neporovnanie výsledkov intervencií v relevantnom ukazovateli - kvalita života, vykonanie viacerých post-hoc analýz pre zosúladienie inklúzy kritérií štúdií a taktiež skutočnosť, že endoskopické ukazovatele sú porovnávané iba voči komparátoru UST a to len v indukčnej fáze liečby.
- Účinnosť UPA v NMA bola odvodená z klinických štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE, kde bol porovnaný voči PBO. Boli v nich pozorované štatisticky významné prínosy UPA voči PBO. Viac v časti 4.
 - V indukčnej fáze liečby dosiahlo klinickú remisiu v ramene UPA 38,9 % pacientov.
 - V udržiavacej fáze liečby dosiahlo klinickú remisiu v 52. týždni v ramene UPA 15mg 37,3% pacientov, v ramene UPA 30 mg 47,1 % pacientov.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **UPA pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol UPA:
 - prínos QALY v hodnote [redacted] pri nižších nákladoch o [redacted] eur v porovnaní s UST, teda bol dominantný,
 - ICUR vo výške [redacted] € / QALY v porovnaní s VED IV (+ [redacted] QALY),
 - ICUR vo výške [redacted] € / QALY v porovnaní s VED SC (+ [redacted] QALY).
 - Prahová hodnota v nastavení DR bola 40,4-tisíc € / QALY. V predloženej modeli sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie odpovedal klinickej praxi.
- **Podľa NIHO preferovaného nastavenia ekonomického modelu dosahuje UPA ICUR:**
 - [redacted] € / QALY v porovnaní s UST, pri prahovej hodnote 40,4-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY),
 - 98 625 € / QALY v porovnaní s VED IV, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY),
 - 106 290 € / QALY v porovnaní s VED SC, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY).
- **Aby bol UPA nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] € za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej úhrade [redacted] € za balenie a [redacted] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 654 € za balenie.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [redacted] % oproti navrhovanej úhrade [redacted] € za balenie), ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a z ďalších aspektov znižujúcich validitu štúdií a predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA).

Dopad na rozpočet:

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Rinvoq v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad na rozpočet odhadujeme vo výške [redacted] eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov a penetrácie trhu, a tiež zastúpenia štandardnej a eskalovanej dávky v intervencii a komparátoroch.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

| | |
|--|---|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu | 08.08.2023 |
| Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 09.08.2023 |
| Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 02.09.2023 ¹ |
| Zverejnenie projektového protokolu | 31.10.2023 |
| Prerušenie konania č. 1 – Výzva na doplnenie | 31.08.2023 – 01.09.2023 (30.08.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 01.09.2023 DR odpovedal na výzvu) |
| Prerušenie konania č. 2 – Výzva na opravu | 06.12.2023 – 22.12.2023 (05.12.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 22.12.2023 DR odpovedal na výzvu) |
| Vydanie odporúčania | 26.01.2024 |
| Celkové trvanie hodnotenia (bez započítania dní počas prerušenia) | 130 dní |

¹ Dňa 30.08.2023 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil 01.09.2023. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

| | |
|--------------------------------|--|
| Populácia (z angl. Population) | <p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crohnova choroba • MKCH-10²: K50. • MeSH³: Crohn Disease <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná. • Hradená liečba sa môže indikovať na Gastroenterologickej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica, na Hepatologicko - gastroenterologickom a transplantáčnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v |
|--------------------------------|--|

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby tráviacej sústavy \(K00-K93\)](#).

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

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ). |
| Intervencia (z angl. Intervention) | <p>Upadacitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imunosupresívum a selektívny, reverzibilný inhibítor 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. • Dávkovanie: Iniciačná dávka upadacitinibu je 45 mg perorálne (p.o.) jedenkrát denne po dobu 12 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahli primeraný liečebný prínos po 12-týždňovej úvodnej liečbe, sa má zvážiť predĺženie úvodnej liečby počas ďalších 12 týždňov dávkou 30 mg jedenkrát denne. V udržiavacej fáze podávanie 15 mg, alebo 30 mg p.o. jedenkrát denne. <p>MeSH: upadacitinib</p> |
| Komparátor (z angl. Control) | <p>Ustekinumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na prozápalové proteíny IL-12 a IL-23. • Dávkovanie: V indukčnej fáze podanie jednorazovej dávky 6 mg/kg intravenózne (i.v.), po ktorej nasleduje udržiavacia subkutánna (s.c.) dávka 90 mg v 8. týždni po i.v., následne každých 8 alebo 12 týždňov. <p>Vedolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humanizovaná monoklonálna protilátka, je monoklonálna protilátka IgG, ktorá sa viaže na leukocyty spôsobujúce zápal v hrubom čreve. • Dávkovanie: V indukčnej fáze 300 mg i.v. v 0., 2. a 6. týždni, po ktorých nasleduje podanie 300 mg i.v. každých 8 týždňov, alebo podanie 108 mg s.c. každé 2 týždne v udržiavacej fáze. <p>MeSH: ustekinumab, vedolizumab</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinická odpoveď • Endoskopická odpoveď <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL meraná pomocou dotazníkov EQ-5D-5L⁴ a dotazníkov špecifických pre dané ochorenie |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized controlled trials, RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> |

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

| | |
|---|--|
| | Nepriame porovnanie 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 porovnanie 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 |

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Zahraničné klinické postupy vypracované ECCO, odporúčania UpToDate a odporúčania Pracovnej skupiny pre zápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (z angl. inflammatory bowel disease, IBD) Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstup od klinického odborníka a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, CADTH⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup od klinického odborníka, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- Vstup od klinického odborníka, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od klinického odborníka, SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup zahraničnej patientskej organizácie Crohn's & Colitis UK pre anglickú agentúru NICE.

⁵National Institute for Health and Care Excellence

⁶Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 3.10.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 4.10.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Nebola nájdená žiadna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z hodnotení zahraničných HTA agentúr, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MPi) a kontrolované vedúcimi (NK, LG).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe www.niho.sk dňa 31.10.2023.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 29.9.2023. Projektový protokol bol osloveným patientskym organizáciám zaslaný 30.10.2023. Kontaktovali sme zástupcov Asociácie na ochranu práv pacientov Slovenskej republiky (AOPP) a tiež Slovak Crohn club. Zástupkyňa AOPP preposlala žiadosť o vyplnenie dotazníka tiež OZ Liga zdravia Slovensko. Neobdržali sme však žiadny vstup od patientskej organizácie. Z dôvodu absencie vstupu od tamojších patientskych organizácií sme sa v jednotlivých kapitolách opierali o vyjadrenia zahraničnej patientskej organizácie Crohn's & Colitis UK dostupných v hodnotení liečiva UPA v predmetnej indikácii anglickou agentúrou NICE.

Pre získanie odborného vstupu sme 30.10.2023 oslovili hlavného odborníka a šiestich krajských odborníkov Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) pre gastroenterológiu. Obdržali sme vstup od hlavného odborníka MZ SR a dodatočne sme komunikovali s ďalším odborníkom v gastroenterológii.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

| Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi | |
|--|--|
| Element ID | Výskumná otázka |
| A0002 | Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia? |
| A0003 | Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie? |
| A0005 | Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov? |
| H0002 | Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov? |
| A0006 | Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť? |
| H0200 | Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom? |
| A0024 | Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi? |
| A0025 | Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi? |
| B0001 | Čo je predmetná technológia a aké má komparátory? |
| B0002 | Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi? |
| A0020 | Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie? |
| A0001 | Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná? |
| A0007 | Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení? |
| A0021 | Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

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

Ochorenie [1,2,3,4,5]

Crohnova choroba (z angl. Crohn's disease, CD) patrí spoločne s ulceróznou kolitídou (z angl. Ulcerative Colitis, UC) medzi chronické zápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (z angl. inflammatory bowel disease, IBD). Na rozdiel od UC, ktorá postihuje výlučne sliznicu hrubého čreva, alebo konečníka, pri CD sa zápal vyskytuje v akejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu (GIT), teda od ústnej dutiny po perianálnu oblasť. Charakteristickým znakom CD je vznik fokálnych, (peri)transmurálnych, či granulomatózných zápalov, ktoré sprevádzajú symptomatické prejavy najčastejšie vo forme bolesti žalúdka, krvavej stolice, hnačiek či straty telesnej hmotnosti. Kľúčovými zložkami pri prenose informácie o zápale a progresii CD sú Janusove kinázy (JAK), ktoré fosforylujú a tým aktivujú STAT proteíny. Fosforylované STAT proteíny dimerizujú a prenikajú do jadra bunky, kde regulujú génovú expresiu. Dôsledkom je produkcia prozápalových cytokínov, ktoré pravdepodobne súvisia s progresiou CD.

CD má celosvetovo rastúcu incidenciu, pričom postihuje mužskú i ženskú populáciu. Najčastejšie je toto ochorenie diagnostikované v pediatrickej populácii a u ľudí v produktívnom veku (15-35 rokov). Neadekvátna liečba vzniknutých zápalov vedie k progresii CD a zvýšenej pravdepodobnosti potreby chirurgického zákroku.

Rizikové faktory ochorenia [1,6,7]

Patogenéza CD nebola doposiaľ dostatočne objasnená. Predpokladá sa však, že toto ochorenie je spôsobené kombináciou imunologických, mikrobiologických, environmentálnych a genetických faktorov. Najpreštudovanejším génom asociovaným s CD je NOD2. Mutácie tohto génu boli početnejšie v skupine pacientov s CD. Medzi environmentálny rizikový vplyv pri patogenéze ochorenia patrí fajčenie. CD sa častejšie vyskytuje u pacientov s alergiami (silná korelácia výskytu CD u pacientov s intoleranciou na kravské mlieko), či u pacientov, ktorí podstúpili apendektómiu alebo tonzilektómiu. CD sa častejšie vyskytuje tiež u pacientov s bronchiálnou hyperreaktivitou. Nepriaznivú prognózu ochorenia majú najmä pacienti diagnostikovaní pred vekom 40 rokov, pacienti s hlbokými ulceráciami, fajčiari, či pacienti s NOD2 mutáciami [8].

Závažnosť a symptómy [1,9]

U pacientov s CD postihuje zápal hlboké vrstvy tráviacej trubice a okrem poškodenia sliznice (afty, ulcerácie a pod.) vedúceho k jej krvácaniu dochádza často aj k opuchu sliznice, ktorý má za následok bolesť brucha a hnačky. Vredy na sliznici môžu pri prestúpení do hlbších vrstiev mať za následok tvorbu abnormálnych priechodov medzi orgánmi resp. medzi orgánom a vonkajšou časťou tela tzv. fistúl a abscesov (penetrujúca, fistulujúca forma). Chronický, dlhotrvajúci zápal môže viesť k tvorbe jaziev až striktúr (zúženie časti orgánu dôsledkom zápalu - strikturujúca forma), spôsobujúcich krčie brucha a poruchy pasáže stolice. Komplikácie CD môžu byť spôsobené aj poruchou vstrebávania živín. Najčastejšie má pacient hnačku, trvajúcu > 6 týždňov, bolesť brucha a/alebo stratu na hmotnosti a únavu. Extraintestinálne manifestácie, ktoré svedčia o aktivite ochorenia postihujú najmä oči (uveitída, iritída), kožu (erytema nodosum, pyoderma gangrenosum), kĺby (artritída, sakroileitída), či pečeň (granulomatózna hepatopatia, primárna sklerotizujúca cholangitída). Závažnejší priebeh CD možno očakávať u mladých pacientov s perianálnou alebo ileokolickou lokalizáciou. Najmenej polovica pacientov s CD podstúpi počas života jeden alebo viac chirurgických zákrokov. Pacienti s CD lokalizovanou v hrubom čreve majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu. CD je celoživotné ochorenie, pri ktorom sa obdobie remisie strieda s obdobiami relapsu. Mortalita u pacientov s CD je v porovnaní s bežnou populáciou vyššia. Údaje z 30-ročného sledovania Nórskej populácie uvádzajú hodnotu pomeru rizík úmrtia (z angl. hazard ratio. HR) 1,61 (95% CI, 1,16 – 2,22) pre pacientov s CD v porovnaní s bežnou populáciou [10].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia CD

Existuje viacero parametrov, podľa ktorých možno klasifikovať pacientov s CD. V klinickej praxi je vhodné delenie pacientov podľa aktivity CD na stupne. Podľa nižšie uvedených bodov je následne indikovaná liečba:

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

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

Tabuľka 2: Rozdelenie aktivity ochorenia podľa parametra CDAI a HBI

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

Zdroj: [11]

Okrem toho je CD klasifikovaná podľa veku pacienta v dobe diagnózy, lokalizácie a povahy ochorenia. Novšia Montrealská klasifikácia obsahuje v porovnaní s Viedenskou navyše 2 modifikátory, ktorými perianálne postihnutie a postihnutie hornej časti GIT (Tabuľka 3). ECCO podporuje použitie Montrealskej klasifikácie [12].

Tabuľka 3: Montrealská a Viedenská klasifikácia CD

| | Montrealská klasifikácia CD | | Viedenská klasifikácia CD | |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Vek v čase diagnózy | A1 | <16 rokov | A1 | < 40 rokov |
| | A2 | 17-40 rokov | A2 | > 40 rokov |
| | A3 | > 40 rokov | | |
| Lokalizácia | L1 | Ileum | L1 | Ileum |
| | L2 | Kolonická | L2 | Kolonická |
| | L3 | Ileokolonicická | L3 | Ileokolonicická |
| | L4* | Izolovaná CD hornej časti GIT* | L4 | CD hornej časti GIT |
| Správanie | B1 | Bez striktúr a nepenetrujúca forma | B1 | Bez striktúr a nepenetrujúca forma |
| | B2 | Strikturujúca forma | B2 | Strikturujúca forma |
| | B3 | Penetrujúca forma | B3 | Penetrujúca forma |
| | p** | Modifikátor perianálneho postihnutia+ | | |

*L4 je modifikujúci faktor, ktorý sa pridáva k L1-L3 v prípade postihnutia hornej časti tráviaceho traktu.

**p sa pridáva k B1-B3, keď je prítomné perianálne postihnutie

Zdroj: [13]

3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme najnovšie národné odporúčania a odporúčania ECCO (z angl. European Crohn's and Colitis Organisation, Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a ulceróznou kolitídu) pre liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD.

Európske odporúčania ECCO (2019) [14,15]

Podľa ECCO neexistuje referenčný štandard pre diagnostiku CD. Diagnóza CD je založená na kombinácii klinických, biochemických, endoskopických, histologických a prierezových zobrazovacích vyšetrení. Pri diagnóze by sa mali vykonať doplnkové vyšetrenia zamerané na markery aktivity ochorenia, podvýživu alebo malabsorpciu. Mal by sa posúdiť stav imunizácie a zvážiť skrining na latentnú tuberkulózu. V prípade asymptomatických pacientov, ktorí dosiahli klinickú a biochemickú remisiu, je monitoring ochorenia zameraný na včasnú detekciu ložísk ochorenia v intervaloch 3-6 mesiacov. Relaps u týchto pacientov možno detegovať pred klinickými príznakmi pomocou hodnoty fekálneho kalprotektínu. V prípade asymptomatických pacientov s abnormálnymi biochemickými výsledkami je po vylúčení infekcie potrebné vykonať endoskopické alebo zobrazovacie vyšetrenie (alebo oboje). V prípade symptomatických pacientov je nutné zistiť možnú prítomnosť infekcie. Na posúdenie aktivity ochorenia pri CD lokalizovanej v hrubom čreve sa používa kolonoskopia a tiež doplnkové zobrazovacie techniky na posúdenie fenotypu. Symptomatické ochorenie tenkého čreva možno vyšetriť MR enterografiou, ultrazvukom a/alebo kapsulovou endoskopiou. Pri vyšetrení tenkého čreva je možné použiť tiež balónovú enteroskopiou. U pacientov so symptomatickou CD by mali byť kontrolované parametre malabsorpcie v pravidelných intervaloch. U pacientov po ileokolonickej resekcii je štandardom pri diagnóze rekurencie ileokolonoskopické vyšetrenie. Na zistenie pooperačnej recidívy po resekcii tenkého čreva možno zvážiť neinvazívne alternatívy ako stanovenie hodnoty fekálneho kalprotektínu, či zobrazovacie techniky.

Národné odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti (2018) [16]

Podľa národných odporúčaní je pri CD potrebné pacienta poučiť o rizikách ochorenia a možnosti liečby, taktiež by mal byť pacient poučený o nevhodnosti fajčenia. U pacientov s CD je potrebné zistiť rozsah a aktivitu ochorenia. Posúdiť by sa mala závažnosť extraintestinálnych manifestácií. Rozsah postihnutia je potrebné zistiť pred liečbou pomocou ileokolonoskopie a zobrazovacích metód (ultrasonografia, výpočtová tomografia alebo magnetická rezonančná enterografia).

3.2.2. Klinická prax na Slovensku

Diagnostika CD môže byť podľa osloveného odborníka zložitým procesom, pretože mnohí pacienti majú nešpecifické symptómy, ktoré by mohli naznačovať rôzne stavy vrátane iného IBD, teda UC, ale aj gastrointestinálne infekcie alebo syndróm dráždivého čreva. Kombinácia anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia je podľa odborníka zvyčajne prvou fázou každého diagnostického prístupu. Ako doplnujúce vyšetrenie sa využívajú laboratórne testy zamerané na meranie kľúčových biomarkerov zápalu. Laboratórne testy tiež merajú kľúčové biomarkery zápalu

vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP), rýchlosti sedimentácie erytrocytov (ESR) a fekálneho kalprotektínu (FCP). Za zlatý štandard diagnostiky CD považuje oslovený odborník endoskopické vyšetrenie – kolonoskopia s intubáciou terminálneho ilea.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ECCO (2019, 2020) Liečba medikamentami [17]

V prípade pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD odporúča ECCO podávanie konvenčnej terapie pozostávajúcej zo systémovej liečby kortikoidmi. Pacientom, ktorí neodpovedali na konvenčnú terapiu sa odporúča podávanie TNF- α inhibítorov infliximab (INF), adalimumab (ADA) a certolizumab pegol (CEP), pričom podávanie INF je odporúčané v kombinácii s tiopurínmi. Neodporúča sa však monoterapia tiopurínmi pre navodenie remisie. Na základe doterajšej klinickej evidencie nie je odporúčané používanie metotrexátu (MTX) v monoterapii na navodenie remisie s výnimkou pacientov, ktorí sú liečení steroidmi a nie je u nich možný operačný zákrok. U pacientov, ktorí neodpovedali na konvenčnú terapiu a/alebo terapiu pomocou TNF- α inhibítorov sa odporúča podávanie ustekinumabu (UST) alebo vedolizumabu (VED). V prípade pacientov, ktorí dosiahli remisiu liečbou pomocou TNF- α inhibítorov, UST alebo VED je táto liečba odporúčaná aj v udržiavacej fáze. U pacientov s CD, ktorí stratili odpoveď na terapiu pomocou TNF- α inhibítorov, je nedostatočná evidencia pre alebo proti opätovnému použitiu TNF- α inhibítorov na zlepšenie klinických ukazovateľov. Klinická a biochemická odpoveď na liečbu CD sa má stanoviť 12 týždňov po začatí liečby.

Chirurgická liečba [18]

Chirurgická liečba je možnosťou pre ľudí s CD, ktorí mali nepostačujúcu odpoveď na liečbu medikamentami a vyskytujú sa u nich fistuly alebo striktúry. Operačná liečba poskytuje pacientom úľavu od bolesti, zmiernenie symptómov CD (napr. hnačka, únava, zvracanie) a prevenciu voči progresii ochorenia [19]. Všeobecne však platí, že preferovanou liečebnou stratégiou je liečba terapeutikami a čo najdlhšie oddialenie operácie [20].

Pred chirurgickým zákrokom sa neodporúča liečba kortikosteroidmi, keďže sa predpokladá, že ich predoperačné použitie zvyšuje riziko pooperačných komplikácií. Rovnaký predpoklad sa nepotvrdil pri predoperačnom použití biologickej liečby. U pacientov s nutričnou deficienciou je potrebná predoperačná nutričná príprava. Laparoskopická operácia by mala byť preferovanou možnosťou pri chirurgickej liečbe CD. Strikturoplastika je bezpečná možnosť liečby striktúr tenkého čreva súvisiacich s CD. Segmentálna kolektómia je vhodná u pacientov s postihnutím jedného segmentu hrubého čreva.

V novších odporúčaní UpToDate je navyše uvedené, že dlhodobý chronický zápal spojený s CD môže spôsobiť malígnu premenu črevnej sliznice. Podozrenie na malígnu striktúru alebo fistulu u pacientov s CD by malo byť riešené resekciou segmentu čreva vrátane lézie [21].

Národné odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti (2018) [16]

Liečba medikamentami [16]

Podľa týchto odporúčaní zahŕňa liečba pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktivitou CD podávanie konvenčnej terapie v podobe systémovej kortikosteroidov prípadne pri stredne vysokej aktivite ochorenia a ileocekálnnej lokalizácii budezonid v dávke 9 mg denne. V prípade pacientov rezistentných na liečbu kortikosteroidmi, alebo pri ich kontraindikácii je indikovaná biologická liečba anti-TNF- α preparátmi INF, ADA; alebo liečba VED alebo UST. Pri dosiahnutí remisie biologickou liečbou je indikovaná dlhodobá udržiavacia liečba liečivom, ktorým sa remisia navodila. Udržiavaciu liečbu sa odporúča podávať pokiaľ pretrváva terapeutický efekt. Mala by sa podávať dlhodobo u každého pacienta, keďže prerušenie liečby vedie k vysokej miere relapsov.

Chirurgická liečba [16]

Chirurgická liečba by mala byť zvažovaná najmä u pacientov s vysokou aktivitou CD ako alternatíva ku medikamentóznej liečbe. Operácia je nevyhnutná pre zvládnutie sepsy pri liečbe komplexných perianálnych fistúl, pričom základom je založenie voľnej Setonovej drenáže. V prípade stenóz tenkého čreva do 4 cm je odporúčaná endoskopická liečba. Pri stenózach s dĺžkou nad 4 cm je vhodné zvážiť chirurgickú liečbu. Laparoskopický prístup

je preferovaný. Po resekcii alebo strikturoplastike je odporúčané prestať fajčiť. Zlatým štandardom pri diagnóze pooperačnej rekurencie je ileoskopické vyšetrenie.

3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Intervencia je podľa vyjadrení osloveného odborníka vždy závislá od konkrétnej situácie a stavu pacienta. Pri liečbe môžu byť využité všetky lieky kategorizované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej CD v súlade s platnými indikačnými obmedzeniami. V prípade zlyhania jedného z TNF- α inhibítorov je použitie iného liečiva s rovnakým mechanizmom účinku špecificky posudzované a závisí od konkrétnej situácie a dôvodu zlyhania biologickej liečby. V prípade pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu TNF- α inhibítorom sa zvyčajne volí liek s iným mechanizmom účinku. V prípade sekundárnej straty odpovede sa na základe monitoringu hladiny anti-TNF protilátok podľa odborníka zvyčajne pristupuje k intenzifikácii režimu podávania lieku prípadne zmene spôsobu podávania (napr. INF i.v./s.c.). V prípade stredne ťažkej aktívnej CD je podľa odborníka prínosné využitie VED alebo UST. Na záver oslovený odborník dodáva, že vzhľadom k obmedzenému portfóliu inovatívnych liekov je potrebné maximálne vyťažiť každú indikovanú liečbu.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Upadacitinib [22]

Upadacitinib (UPA) je imunosupresívum, selektívny a reverzibilný inhibítor Janusovej kinázy (JAK). JAK sú intracelulárne enzýmy, ktoré prenášajú signály cytokínov alebo rastových faktorov zapojených do širokej škály bunkových procesov vrátane zápalových odpovedí, hematopoézy a imunitných reakcií. V testoch na ľudských bunkách UPA prednostne inhibuje signály JAK1 alebo JAK1/3 s funkčnou selektivitou oproti cytokínovým receptorom, ktoré prenášajú signál prostredníctvom párov JAK2. Prozápalové cytokíny prenášajú signály dráhou JAK1 a sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev. Inhibícia JAK1 má modulovať signalizáciu cytokínov závislých na JAK, čo je základ pre zápalovú záťaž a prejavy a príznaky zápalových ochorení čriev.

Dávkovanie: Iniciačná dávka UPA je 45 mg perorálne (p.o.) jedenkrát denne po dobu 12 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahli primeraný liečebný prínos po 12-týždňovej úvodnej liečbe, sa má zvážiť predĺženie úvodnej liečby počas ďalších 12 týždňov dávkou 30 mg jedenkrát denne. V udržiavacej fáze sa má podávať 15 mg alebo 30 mg p.o. jedenkrát denne.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 28x15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním.

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [22,23]

EMA (Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency) odporučila schválenie lieku Rinvoq v 10/2019 na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou. Postupne mu bola rozšírená indikácia⁷.

- v 12/2020 ako monoterapia, alebo v kombinácii s metotraxátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou.
- v 12/2020 ako monoterapia na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov.
- v 06/2021 ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatídou a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.
- v 05/2022 ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC.
- v 06/2022 ako monoterapia na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu u dospelých pacientov s objektívnymi príznakmi zápalu.
- v 02/2023 ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD.

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre perorálnu formu podávania pomocou tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Liek Rinvoq nemá v EMA pridelenú orphan dezignáciu.

Aktuálne je podľa EMA liek Rinvoq indikovaný na liečbu:

⁷ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia do 67 dní.

1. Stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na jedno alebo viacero chorobu modifikujúcich antireumatík (z angl. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD). RINVOQ sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.
2. Aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na jedno alebo viacero chorobu modifikujúcich antireumatík. RINVOQ sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.
3. Aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu u dospelých pacientov s objektívnymi príznakmi zápalu, ako je indikované zvýšeným CRP a/alebo MRI, s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidné protizápalové lieky.
4. Aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.
5. Stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.
6. Stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.
7. Stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Rinvoq je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a atopickej dermatitídy. Znenie indikačných obmedzení (IO) je uvedené nižšie. DR súbežne s indikáciou, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, požiadal o rozšírenie IO na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná (NIHO hodnotenie 54A/2023). DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe) pre úhradu lieku Rinvoq v dvoch indikáciách. V indikácii na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, bola stanovená zmluvná úhrada za balenie 28x15 mg vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu vo výške █████% z maximálnej ceny vo verejnej lekární 654 €/balenie uverejnenej v ZKL z 10/2023. V prípade indikácie lieku Rinvoq na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy nie je dohodnutá neverejná úhrada za balenie 28x15 mg, iba limit úhrady za dané obdobie.

Súčasnú znenie IO pre liečivo upadacitinib p.o. predĺžené uvoľňovanie 15 mg v zozname kategorizovaných liekov z 10/2023 [24]:

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom a) reumatológ na liečbu:

1. stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná alebo majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF alfa alebo inhibítormi interleukínov. Upadacitinib sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

2. aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom, ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu anti-TNF inhibítormi a DMARDs dostatočná.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

b) dermatovenerológ, klinický imunológ a alergológ:

u pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Úspešnosť terapie u pacientov vo veku od 12 rokov a dospelých sa vyhodnotí po 16 a po 24 týždňoch od začatia liečby a ďalej najmenej každých 24 týždňov.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou v týchto prípadoch:

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku [25] a v Českej republike:

- Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 06/2023 odporučil používanie liečiva UPA na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD iba ak:
 - došlo k nedostačujúcej odpovede, alebo strate odpovede na predošlú biologickú liečbu alebo
 - predošlá biologická liečba nebola tolerovaná alebo
 - TNF- α inhibítory sú kontraindikované.

Odporúčanie je zároveň podmienené poskytnutím dostatočnej zľavy

- Liečivo UPA nie je v predmetnej indikácii v Českej republike hradené. DR zatiaľ k 10/2023 o úhradu nežiadal.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [26]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 28x15 mg vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■■ %, z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 654 €/balenie v ZKL platnom v 10/2023. Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Rinvoq je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ).

Žiadaná indikácia je zúžená v porovnaní s indikáciou registrovanou v EMA.

3.9. Relevantné komparátory (B0001) [26]

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, považuje NIHO za relevantné komparátory vedolizumab a ustekinumab. Výber je v súlade s návrhom DR.

DR pri výbere relevantných komparátorov vychádzal z platných IO z 07/2023. DR teda uvádza ako relevantné komparátory v klinickej praxi na Slovensku liečiva UST a VED. Zastúpenie jednotlivých intervencií v klinickej praxi na Slovensku DR kalkuluje na základe údajov z NCZI pre rok 2021 (Tabuľka 4). V aktualizovanej verzii za rok 2022 bolo podľa údajov NCZI liečených 557 (40,1 %) pacientov s diagnózou CD pomocou VED a 833 (59,9 %) pacientov využitím UST [27].

Tabuľka 4: Relevantné komparátory v klinickej praxi na Slovensku podľa DR

| Liek (liečivo) | Počet pacientov na liečbe | Podiel pacientov na liečbe | Súčet |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Entyvio (vedolizumab) – 300 mg | 455 | 41,94 % | 42,68 % |
| Entyvio (vedolizumab) – 108 mg s.c. | 8 | 0,74 % | |
| Stelara (ustekinumab) – 130 mg i.v | 98 | 9,03 % | 57,32 % |
| Stelara (ustekinumab) – 90 mg s.c. | 524 | 48,29 % | |
| Spolu | 1085 | 100 % | 100 % |

Zdroj:[26]

Ustekinumab [28]

Ustekinumab (UST) je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ , ktorá sa viaže so špecificitou na spoločnú p40 podjednotku proteínu humánnych cytokínov interleukín (IL)-12 a IL-23. IL-12 a IL-23 sú heterodimerické cytokíny vylučované bunkami aktivovanými antigénmi, ako sú makrofágy a dendritické bunky, a oba cytokíny sa podieľajú na imunitnej funkcii. UST má inhibovať bioaktivitu humánnych IL-12 a IL-23 tak, že zabraňuje p40 naviazať sa na receptor proteínu IL-12Rb1 s expresiou na povrchu imunitných buniek. Blokovaním aktivity IL-12 a IL-23 má UST znižovať činnosť imunitného systému a zmierňovať symptómy ochorenia.

Podľa platného indikačného obmedzenia zo ZKL z 10/2023 je UST pri CD indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD

1. ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi alebo imunosupresívami na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba z liečebných dôvodov kontraindikovaná a nie sú vhodní na liečbu INF, alebo im je liečba INF kontraindikovaná
2. alebo u ktorých odpoveď na terapiu INF bola neadekvátna alebo došlo k strate odpovede alebo takúto terapiu INF netolerujú.

Dávkovanie: V indukčnej fáze podanie jednorazovej dávky 6 mg/kg intravenózne (i.v.), po ktorej nasleduje udržiavacia subkutánna (s.c.) dávka 90 mg v 8. týždni po i.v., následne každých 8 alebo 12 týždňov.

Vedolizumab [29,30]

Vedolizumab (VED) je imunosupresívny biologický liek selektívny pre črevá. Ide o humanizovanú monoklonálnu protilátku, ktorá sa špecificky viaže na integrín $\alpha 4\beta 7$. Integrín $\alpha 4\beta 7$ je exprimovaný na diskretnej podskupine pamäťových pomocných T-lymfocytov, ktoré prednostne migrujú do GIT a spôsobujú zápal charakteristický pre UC a CD. Zablockovanie $\alpha 4\beta 7$ integrínu VED má viesť k redukcii zápalu a zmierňovať príznaky ochorenia.

Podľa platného indikačného obmedzenia zo ZKL z 10/2023 je VED pri CD indikovaný na liečbu dospelých pacientov stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD:

1. ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi alebo imunosupresívami na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná a nie sú vhodní na liečbu antagonistom TNF- α , alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná
2. alebo u ktorých odpoveď na liečbu antagonistom TNF- α bola neadekvátna alebo došlo k strate odpovede alebo takúto liečbu netolerujú.

Dávkovanie: V indukčnej fáze 300 mg i.v. v 0., 2. a 6. týždni, po ktorých nasleduje podanie 300 mg i.v. každých 8 týždňov, alebo podanie 108 mg s.c. každé 2 týždne v udržiavacej fáze.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Výber terapie a línie liečby boli diskutované vyššie v kapitole 3.9 a 3.3.. Rinvoq žiada o úhradu po zlyhaní biologickej liečby, ktorá je podľa platných IO indikovaná po zlyhaní konvenčnej liečby.

TNF- α inhibítory (INF, ADA) [19]

Externá hodnotiaci skupina (z angl. External Assessment Group, EAG) NICE vo svojej správe uvádza, že v NMA neboli uvedené všetky relevantné komparátory, keďže nezahrňala použitie TNF- α inhibítorov (INF, ADA). Podľa tamajších NICE odporúčaní je po zlyhaní konvenčnej terapie nasadená biologická liečba, ktorá pozostáva z podania TNF- α inhibítorov (INF, ADA), alebo UST. EAG preto uvádza, že v prípade použitia UST v 1.línii biologickej liečby by pacientom po strate odpovede mohli byť podané TNF- α inhibítory. Komisia NICE však nakoniec usúdila, že UST sa podáva v 1.línii iba u pacientov, ktorým je liečba pomocou TNF- α inhibítorov kontraindikovaná a za relevantné komparátory považuje len UST a VED. Postoj komisie NICE je v súlade s platnými IO pre podávanie UST resp. VED na Slovensku (viď kapitola 3.9.).

TNF- α inhibítory možno podať podľa indikačného obmedzenia iba pacientom s ťažkou až fistulujúcou formou CD, ktorí neodpovedali na konvenčnú terapiu. V klinickej praxi môže nastať situácia, pri ktorej časť pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD liečená UST resp. VED neodpovie resp. stratí odpoveď na liečbu a dôjde u nich k zhoršeniu klinického stavu na ťažkú až fistulujúcu formu CD. Táto časť pacientov spĺňa IO a môže byť liečená v druhej línii TNF- α inhibítorom.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [26]

DR predpokladá prínos UPA na základe výsledkov klinických štúdií U-EXCEED (NCT03345836) a U-EXCEL (NCT03345849) v indukčnej fáze a U-ENDURE (NCT03345823) v udržiavacej fáze. Vo všetkých štúdiách bol účinok UPA porovnávaný s placebom (PBO). DR očakáva, že pacienti liečení UPA dosiahnu na základe výsledkov uvedených štúdií vyššiu mieru klinickej remisie ochorenia a endoskopickú odpoveď.

DR predpokladá prínos UPA voči placebo a komparátorom UST a VED v indukčnej a udržiavacej fáze na základe výsledkov sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA). DR uvádza, že na základe NMA dosahuje UPA

lepšie výsledky v klinických ukazovateľoch meraných pomocou CDAI v indukčnej fáze v porovnaní so zvolenými komparátormi a tiež vyššiu mieru účinnosti v endoskopických parametroch v porovnaní s UST. Oslovený odborník dodáva, že liečba UPA je podľa dôkazov z klinickej praxe (v krajinách, v ktorých je UPA bežne používaný) spojená so výrazným klinickým prínosom, pričom bezpečnostný profil UPA je priaznivý.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

| Klinická účinnosť | |
|-------------------|--|
| Element ID | Výskumná otázka |
| D0001 | Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu? |
| D0005 | Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia? |
| D0006 | Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia? |
| D0011 | Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta? |
| D0012 | Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím? |
| D0013 | Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením? |
| Bezpečnosť | |
| Element ID | Výskumná otázka |
| C0008 | Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi? |
| C0002 | Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta? |
| C0004 | Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte? |
| C0007 | Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa? |

4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Liečivo UPA preukázalo v indukčnej a udržiavacej fáze liečby prínos voči VED a UST.

Účinnosť UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA) dodanej DR pre populáciu pacientov po predošlom zlyhaní na biologickej liečbe (z angl. biological failure, BF).

- V indukčnej fáze liečby UPA 45 mg [redacted] prínos UPA v ukazovateli klinická remisia voči komparátoru VED, [redacted] voči UST. V prípade hodnotenia klinickej odpovede [redacted] UPA prínos voči VED a [redacted] prínos voči UST. Výsledky endoskopických ukazovateľov v iniciačnej fáze liečby [redacted] prínos UPA voči UST. Výsledky endoskopických ukazovateľov však v predloženej NMA neboli pre absenciu klinickej evidencie porovnávané s VED.
- V udržiavacej fáze liečby UPA 15 mg [redacted] prínos voči relevantným komparátorm v ukazovateli klinická remisia. V prípade intenzívnejšej dávky UPA 30 mg [redacted] prínos v ukazovateli klinická remisia dokázaný voči všetkým relevantným komparátorm. Porovnanie endoskopických výsledkov v udržiavacej fáze nebolo uskutočnené.
- Výsledky nepriameho porovnania UPA s relevantnými komparátormi UST a VED sú zdrojom vysokej miery neistoty najmä pre nižšie uvedené skutočnosti spojené s kvalitou dôkazu.

V klinických štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE boli v porovnaní s PBO štatisticky významné prínosy UPA. V indukčnej fáze liečby boli podiely pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu hodnotenú pomocou indexu aktivity Crohnovej choroby (z angl. Crohn disease activity index, CDAI) a endoskopickú odpoveď v 12. týždni vyššie v kohorte pacientov, ktorým bol podávaný UPA. V štúdiu U-EXCEED dosiahlo v ramene UPA 38,9 % pacientov klinickú remisiu a 34,6 % endoskopickú odpoveď, v ramene PBO dosiahlo 21,1 % klinickú remisiu a 3,5 % endoskopickú odpoveď, rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné.

V udržiavacej fáze liečby bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu a endoskopickú odpoveď v 52. týždni vyšší v skupine pacientov, ktorým bol podávaný UPA 15 mg (37,3 % a 27,6 %) resp. UPA 30 mg (47,1 % a 40,1 %) v porovnaní s PBO (15,1 % a 7,3 %) so štatisticky významným rozdielom.

Porovnanie kvality života s relevantnými komparátormi nie je dostupné, v rámci NMA nebolo uskutočnené. Pacienti, ktorí boli liečení UPA v indukčnej a udržiavacej fáze liečby zaznamenali oproti PBO štatisticky významné zlepšenie kvality života meranej dotazníkmi FACIT-F a IBDQ.

Bezpečnostný profil UPA je na základe výsledkov NMA a štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE s komparátormi UST a VED a tiež s PBO.

V prípade nepriameho porovnania UPA s komparátormi VED a UST prostredníctvom NMA znižuje kvalitu dôkazu najmä vysoká heterogenita PBO skupín v jednotlivých štúdiách v udržiavacej fáze. Validitu NMA tiež znižuje neporovnanie výsledkov intervencií v relevantnom ukazovateli - kvalita života, vykonanie viacerých post-hoc analýz pre zosúladienie inklúzy kritérií štúdií a taktiež skutočnosť, že endoskopické ukazovatele sú porovnávané iba voči komparátoru UST a to len v indukčnej fáze liečby. Kvalitu dôkazu štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE znižuje skutočnosť, že účinnosť a bezpečnosť UPA v nich nebola porovnávaná voči dostupnej aktívnej liečbe.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD, ktorým bol podávaný UPA a niektorý z komparátorov. Keďže nebolo nájdené porovnanie s aktívnym komparátorom, do úvahy boli brané tri štúdie, v ktorých je účinnosť a bezpečnosť UPA porovnávaná s PBO (Tabuľka 5). Dve štúdie U-EXCEED [31] a U-EXCEL [32] boli zamerané na porovnanie UPA a PBO v indukčnej fáze a jedna štúdia U-ENDURE [33] porovnávala UPA s PBO v udržiavacej fáze liečby.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť a bezpečnosť UPA v porovnaní s PBO a relevantnými komparátormi na základe výsledkov NMA, ktorá bola vyhotovená 07/2022 a aktualizovaná. DR poslal aktualizovanú verziu NMA v odpovedi na výzvu na opravu č.1.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT | Poznámka | Intervencia | Komparátor | Počet pacientov | Ukončenie |
|-------------|----------|---------------------|------------|---|-----------|
| NCT03345836 | U-EXCEED | UPA (45 mg) | PBO | 495 (324:171) | 08/2021 |
| NCT03345849 | U-EXCEL | UPA (45 mg) | PBO | 526 (350:176) | 01/2022 |
| NCT03345823 | U-ENDURE | UPA (15 alebo 30mg) | PBO | 673 (221 ^a :229 ^b :223) | 03/2027* |

*predpokladaný koniec štúdie, ^apočet pacientov s dávkou 15 mg, ^bpočet pacientov s dávkou 30 mg

Zdroj: [31,32,33]

Základná charakteristika štúdií

Štúdie U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE boli randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické štúdie fázy III, ktoré porovnávali účinnosť a bezpečnosť UPA v porovnaní s PBO u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD. Sponzorom štúdií je firma Abbvie. Hlavný rozdiel medzi štúdiami U-EXCEED a U-EXCEL je v zahrnutej populácii pacientov. Pri U-EXCEED bol podiel pacientov po predošlej biologickej liečbe 100%, zatiaľ čo v prípade štúdie U-EXCEL bol tento podiel 44 %.

U-EXCEED [31,34]

Štúdia U-EXCEED porovnávala účinnosť a bezpečnosť UPA v iniciačnej fáze liečby u dospelých so stredne ťažkou až ťažkou CD, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, alebo netolerovali biologickú liečbu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 v prospech hodnotenej intervencie. Štúdia bola rozdelená na tri časti:

- Časť 1 : Randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná indukčná časť štúdie
- Časť 2: Nezaslepená, jednoramenná, nekontrolovaná indukčná časť štúdie
- Časť 3: Predĺžená indukčná fáza liečby pre pacientov bez odpovede v časti 1 alebo 2.

V časti 1 bol pacientom podávaný UPA 45 mg p.o. raz denne, alebo PBO počas 12 týždňov. Ko-primárnymi ukazovateľmi boli klinická remisia (definovaná podľa CDAI a PRO⁸) a endoskopická odpoveď. Pacientom, ktorým boli podávané orálne kortikosteroidy pred vstupom do štúdie, pričom bolo zakázané upravovať ich dávkovanie prvé 4 týždne, po uplynutí ktorých im bola postupne znižovaná dávka kortikosteroidov podľa protokolu [34, str. 19-20]. Časť 2 štúdie U-EXCEED pozostávala z open-label (nezaslepeného), nekontrolovaného podávania UPA 45 mg

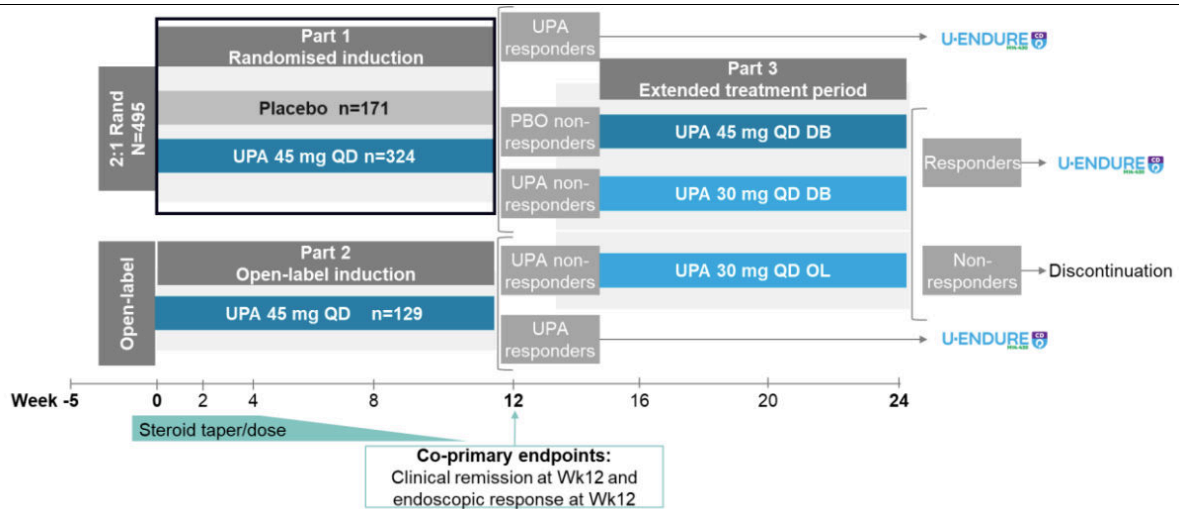
⁸PRO – Výsledky hlásené pacientom z angl. Patient-Reported Outcomes -klinická remisia podľa PRO je definovaná ako priemerná denná frekvencia veľmi mäkkej alebo tekutej stolice (SF) ≤ 2,8 a priemerné skóre dennej bolesti brucha (AP) ≤ 1,0 a obe nie sú vyššie ako východisková hodnota.

p.o. a sledovala klinickú odpoveď na liečbu, pričom pacienti s odpoveďou mohli vstúpiť do štúdie U-ENDURE. Údaje zozbierané od subjektov v časti 2 neboli súčasťou primárnych analýz účinnosti pre U-EXCEED. V 12. týždni pacienti z časti 1 a 2, ktorí dosiahli klinickú odpoveď, ktorí by mohli byť opätovne randomizovaní do dvojito zaslepenej, udržiavacej fázy v štúdiu U-ENDURE, pričom by sa minimalizovala expozícia PBO. Pacienti bez klinickej odpovede po 12. týždňoch na liečbe z časti 1 a 2 vstupovali do 3. časti štúdie U-EXCEED, ktorá pozostávala z dodatočného podávania UPA 45 mg resp. 30 mg p.o. denne po dobu ďalších 12 týždňov. V časti 3 boli pacienti rozdelení na tri kohorty:

- Kohorta 1 (pacienti na PBO v časti 1): dvojito zaslepené podávanie UPA 45 mg denne ďalších 12 týždňov (do 24. týždňa).
- Kohorta 2 (pacienti na UPA 45 mg v časti 1): dvojito zaslepené podávanie UPA 30 mg denne ďalších 12 týždňov (do 24. týždňa).
- Kohorta 3 (pacienti na UPA 45 mg v časti 2): nezaslepené podávanie UPA 30 mg denne ďalších 12 týždňov (do 24. týždňa).

Pacienti v kohortách 1 a 2 v časti 3 teda pokračovali v zaslepenom režime, aby sa vyhol odhaleniu alokovania liečby/PBO prijatej v časti 1. Pacienti, ktorí dosiahli v 24. týždni klinickú odpoveď mohli vstupovať do štúdie U-ENDURE. Údaje zozbierané od pacientov v časti 3 neboli súčasťou primárnej analýzy účinnosti pre U-EXCEED. Schematické znázornenie štúdie U-EXCEED uvádzame pre prehľadnosť na obrázku nižšie (viď Obrázok 1).

Obrázok 1: Schematické znázornenie štúdie U-EXCEED



Skratky: QD-raz denne, DB-dvojito zaslepené podávanie, OL-open label podávanie

Zdroj: [19]

U-EXCEL [32,35]

Štúdia U-EXCEL porovnávala účinnosť a bezpečnosť UPA v iniciačnej fáze liečby u dospelých so stredne ťažkou až ťažkou CD, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, alebo netolerovali konvenčnú a/alebo biologickú liečbu. Podiel pacientov, ktorí zlyhali na biologickej liečbe bol v štúdiu 44 %. Primárnymi ukazovateľmi boli klinická a endoskopická odpoveď. Štúdia bola rozdelená na dve časti:

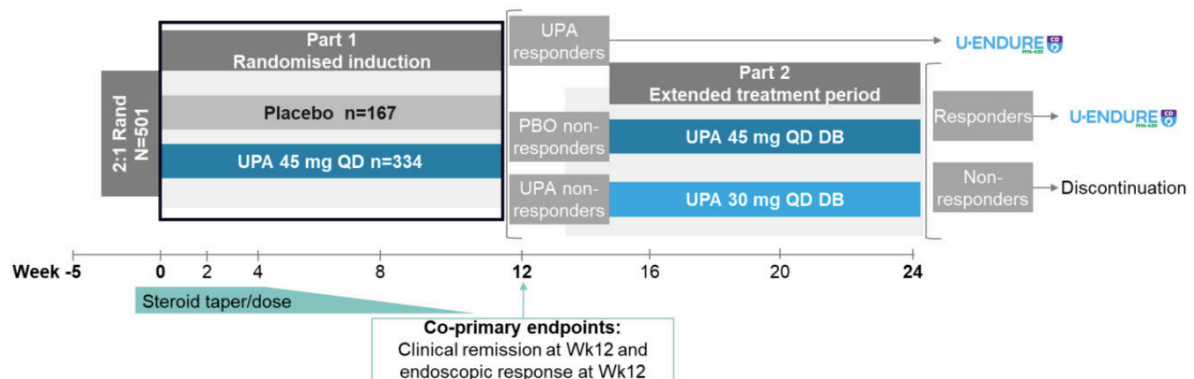
- Časť 1: randomizovaná, dvojito zaslepená, PBO kontrolovaná indukčná fáza liečby.
- Časť 2: predĺžená indukčná fáza pre pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu v časti 1.

V časti 1 pacienti dostávali denne po dobu 12 týždňov 45 mg p.o. UPA alebo PBO. Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď mohli vstúpiť do štúdie U-ENDURE. Pacienti, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď v skupine UPA a PBO vstupovali do časti 2 štúdie U-EXCEL, kde boli rozdelení do dvoch skupín:

- Kohorta 1 (pacienti, ktorým bolo podávané PBO v časti 1): dvojito zaslepené podávanie UPA 45 mg po dobu 12 týždňov (do 24. týždňa).
- Kohorta 2 (pacienti, ktorým bol podávaný UPA v časti 1): dvojito zaslepené podávanie UPA 30 mg po dobu 12 týždňov (do 24. týždňa).

Po dosiahnutí klinickej odpovede v druhej časti štúdie mohli pacienti vstupovať do štúdie U-ENDURE. Schematické znázornenie štúdie U-EXCEL uvádzame pre prehľadnosť na obrázku nižšie (viď Obrázok 2).

Obrázok 2: Schematické znázornenie štúdie U-EXCEL



Skratky: QD-raz denne, DB-dvojito zaslepené podávanie

Zdroj: [19]

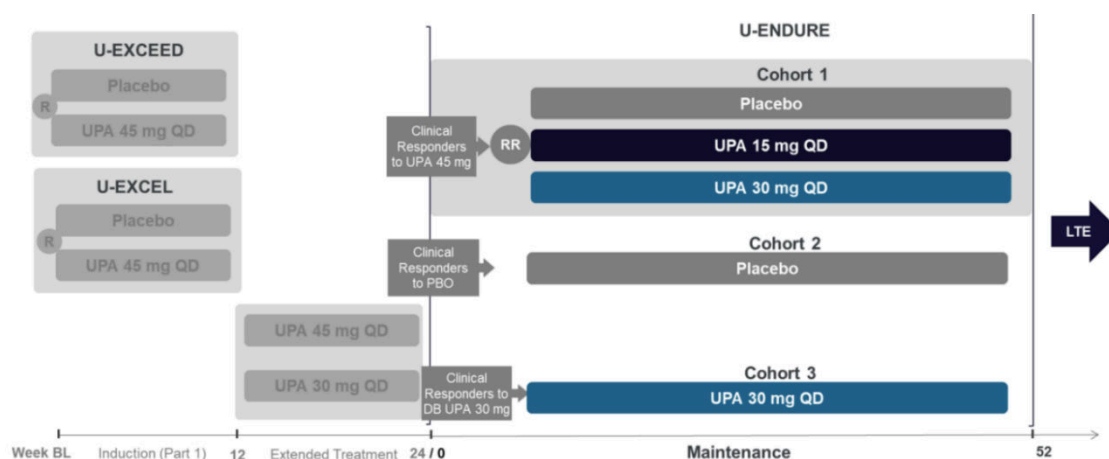
U-ENDURE [33]

U-ENDURE je štúdia, ktorej cieľom je zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť UPA v udržiavacej fáze liečby u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD. Do štúdie vstupovali pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po 12 resp. 24 týždňoch liečbou UPA v klinickom testovaní U-EXCEED a U-EXCEL. Pacienti boli v tejto štúdii rozdelení do troch skupín na základe zvolenej liečby v indukčnej fáze:

- Kohorta 1 (pacienti po klinickej odpovedi na UPA 45 mg po 12 týždňoch a pacienti po klinickej odpovedi na UPA 45 mg po 24 týždňoch, ktorí neodpovedali na PBO v prvých 12 týždňoch): Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie UPA 15 mg alebo 30 mg p.o. alebo PBO denne po dobu 52 týždňov.
- Kohorta 2 (pacienti po klinickej odpovedi na PBO po 12 týždňoch): nerandomizované podávanie PBO denne.
- Kohorta 3 (pacienti po klinickej odpovedi na UPA 30 mg po 24 týždňoch, ktorí neodpovedali na UPA 45 mg v prvých 12 týždňoch): nerandomizované podávanie UPA 30 mg denne.

Ko-primárnymi ukazovateľmi boli klinická remisia (podľa PRO a CDAI) a endoskopická odpoveď v 52. týždni. Údaje o účinnosti a bezpečnosti pochádzajú z analýzy prvých 502 pacientov v kohorte 1. Údaje o pacientoch v kohorte 2 a 3 neboli prezentované. Pacienti, ktorí obdržali aspoň jednu dávku UPA v udržiavacej fáze boli zahrnutí do analýzy dlhodobej bezpečnosti s predpokladaným koncom v 03/2027. Schematické znázornenie štúdie U-ENDURE uvádzame pre prehľadnosť na obrázku nižšie (viď Obrázok 3).

Obrázok 3: Schematické znázornenie štúdie U-ENDURE



Skratky: BL- baseline, QD-raz denne, DB - dvojito zaslepené podávanie, LTE- dlhodobé predĺženie terapie, RR - opätovná randomizácia

Zdroj: [19]

Základná charakteristika predloženej NMA (2022) [36]:

DR po výzve na súčinnosť prostredníctvom e-mailovej konverzácie č. 1 predložil dokument obsahujúci NMA v plnom rozsahu. V dodanej NMA sme identifikovali nezrovnalosti pri reportovaní výsledkov klinickej remisie v udržiavacej fáze liečby, ktoré boli predmetom výzvy na opravu č. 1. DR v odpovedi na výzvu na opravu č.1 dodal aktualizovanú verziu NMA a vysvetlil nezrovnalosti. Súčasťou NMA je hodnotenie účinnosti a bezpečnosti UPA s relevantnými komparátormi UST, VED ako aj s intervenciami (ADA, INF, risankizumab), ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory. Výsledky účinnosti sú v NMA reportované separátne pre podskupinu pacientov po predošlom zlyhaní konvenčnej (z angl. conventional care failure, CCF) a biologickej liečby (biological failure, BF). Reportované bude porovnanie výsledkov účinnosti UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi (VED a UST) u BF pacientov, na ktorých sa vzťahuje požadované indikačné obmedzenie. Štúdie v predloženej NMA, ktoré spĺňali tieto kritériá, boli U-EXCEED [31], U-EXCEL [32], UNITI-1 [37], GEMINI-2 [38], GEMINI-3 [39] a Watanabe 2020 [40] v indukčnej fáze a U-ENDURE [33], GEMINI-2 [38], Watanabe 2020 [40], VISIBLE-2 [41] a IM UNITY [42] v udržiavacej fáze liečby. Všetky štúdie sú randomizované kontrolované dvojito zaslepené a multicentrické a ich prehľad je uvedený v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 6). Intervencie v jednotlivých štúdiách sú navzájom nepriamo prepojené cez porovnanie voči PBO skupine a vytvárajú otvorenú sieť (Obrázok 4). Všetky analýzy boli vykonané bayesiánskym prístupom. Pre výsledky klinickej remisie a klinickej odpovede podľa CDAI v indukčnej fáze liečby bol použitý model náhodných vplyvov (z angl. random effects, RE). Pre výsledky endoskopической odpovede v indukčnej fáze a klinickej remisie podľa CDAI v udržiavacej fáze liečby bol použitý model fixných vplyvov (z angl. fixed-effects, FE). Predložená NMA bola vyhotovená firmou Abbvie.

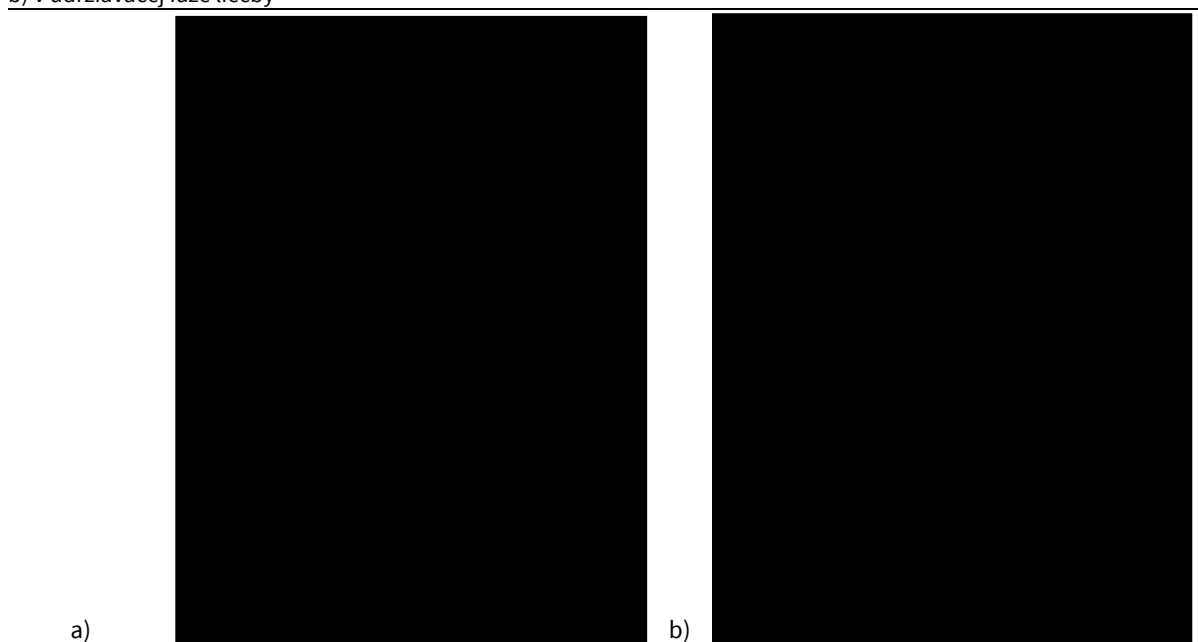
Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií zahrnutých v NMA dodanej DR

| Štúdia | Intervencia | Komparátor | Primárny ukazovateľ | Ukončenie |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|---|-----------|
| Iničiálna fáza liečby | | | | |
| U-EXCEED NCT03345836 | UPA - p.o. 45 mg denne 12 t. | PBO p.o. denne 12 t. | Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 12. t. | 08/2021 |
| U-EXCEL NCT03345849 | UPA – p.o. 45 mg denne 12 t. | PBO p.o. denne 12 t. | Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 12. t. | 01/2022 |
| UNITI 1 NCT01369329 | UST i.v. 6 mg/kg alebo 130 mg i.v. jednorazovo | PBO i.v. jednorazovo | Klinická odpoveď (CDAI-100) v 6. t. | 07/2013 |
| GEMINI-2 NCT00783692 | VED i.v. 300 mg v týždni 0 a 2 | PBO i.v. v týždni 0 a 2 | Klinická remisia a odpoveď v 6. t. | 05/2012 |
| GEMINI-3 NCT01224171 | VED i.v. 300 mg v týždni 0, 2 a 6 | PBO i.v. v týždni 0, 2 a 6 | Klinická remisia v 6. t. | 04/2012 |
| Watanabe 2020 NCT02038920 | VED i.v. 300 mg v týždni 0, 2 a 6 | PBO i.v. v týždni 0, 2 a 6 | Klinická odpoveď (CDAI-100) v 10. t. | 05/2019 |

| Udržiavacia fáza liečby | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---------|
| U-ENDURE NCT03345823 | UPA - p.o. 15/30 mg denne 12t. | PBO p.o denne 12 t | Klinická remisia a endoskopická odpoveď v 52. t. | 03/2027 |
| GEMINI-2 NCT00783692 | VED i.v. 300 mg á 4 t. alebo á 8 t. | PBO i.v. á 4 t. alebo á 8 t | Klinická remisia v 52. t. | 05/2012 |
| VISIBLE-2 NCT02611817 | VED s.c. 108 mg á 2 t. | PBO s.c. á 2 t. | Klinická remisia v 52. t. | 08/2019 |
| Watanabe 2020 NCT02038920 | VED i.v. 300 mg v 14. t. potom á 8 t. do 54 t. | PBO i.v. v 14. t. potom á 8 t. do 54 t. | Klinická remisia v 60. t. | 05/2019 |
| IM-UNITY NCT01369355 | UST s.c. 90 mg á 8 t. alebo á 12 t. | PBO s.c. á 8t. /á 12 t. | Klinická remisia v 44. t. liečby | 10/2019 |

Zdroj: [31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42]

Obrázok 4: Prehľad relevantných štúdií zahrnutých v NMA pre ukazovateľ CDAI u BF pacientov: a) v indukčnej fáze liečby b) v udržiavacej fáze liečby



Zdroj: [36 - úprava NIHO]

Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Mortalita bola sledovaná v zahrnutých štúdiách len v rámci hodnotenia bezpečnosti. Neboli nájdené štúdie, ktoré by hodnotili mortalitu ako parameter účinnosti.

Morbidity

Klinická remisia definovaná ako CDAI skóre < 150 oproti východiskovej hodnote na konci štúdie.

Klinická odpoveď definovaná ako pokles o viac ako 100 bodov v CDAI skóre oproti východiskovej hodnote na konci štúdie (CR-100).

Endoskopická remisia definovaná ako SES-CD ≤ 4 a aspoň dvojbodové zníženie oproti východiskovej hodnote a žiadne čiastkové skóre väčšie ako 1 v žiadnej individuálnej premennej, ako hodnotil centrálny hodnotiteľ.

Endoskopická odpoveď definovaná ako zníženie SES-CD > 50 % oproti východiskovej hodnote (u pacientov s východiskovou hodnotou SES-CD 4, minimálne 2-bodové zníženie), hodnotené centrálnym recenzentom.

Hlavnými ukazovateľmi NMA v iniciačnej fáze liečby boli klinická remisia a klinická odpoveď definovaná pomocou CDAI skóre a tiež endoskopická remisia a endoskopická odpoveď. V predloženej NMA bola jediným hodnotením ukazovateľom účinnosti v udržiavacej fáze liečby klinická remisia.

Kvalita života

Kvalita života bola v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE meraná pomocou dotazníkov FACIT-F a IBDQ.

FACIT-F je dotazník, ktorý hodnotí kvalitu života pacientov s chronickým ochorením. Dotazník má 13 položiek a hodnotí mieru únavy pacientov a jej vplyv na ich každodenne aktivity. Rozsah skóre sa pohybuje od 0-52 bodov vyššie skóre indikuje lepšiu kvalitu života.

IBDQ je dotazník, ktorý je používaný pre hodnotenie kvality života pacientov s chronickým zápalovým ochorením čriev. Pozostáva z 32 otázok, ktoré sú rozdelené do štyroch domén (črevné symptómy, systémové symptómy, emocionálne funkcie, sociálne funkcie). Každá otázka je hodnotená na sedembodovej škále, kde 1 zodpovedá najviac obmedzenej a 7 optimálnej funkčnosti. Rozsah IBDQ skóre je 32 – 224 bodov, pričom vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

Predložená NMA neobsahovala porovnanie výsledkov kvality života.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdií v NMA boli zaradení pacienti s CD vo veku od 18 rokov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD potvrdenou pomocou hodnoty CDAI v rozmedzí od 220 do 450. Výnimkou boli štúdie s UPA (U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE) kde bola aktivita ochorenia stanovená len pomocou dvoch bodov z dotazníka určujúceho hodnotu CDAI a to frekvencia stolice (≥ 4) a priemerného denného skóre bolesti brucha (≥ 2). Pacienti v relevantnej populácii pre hodnotenie mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na biologickú liečbu. Do štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE neboli zaradení pacienti s diagnózou UC alebo indeterminovanou kolitídou, ďalej pacienti s komplikovanou formou CD (prítomnosť abscesov, symptomatických striktúr čriev, toxické megakolon), pacienti s aktívnou alebo latentnou tuberkulózou či chronickou hepatitídou typu B alebo C. V prípade štúdií s U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE neboli zaradení ani pacienti, ktorí neboli na stabilných dávkach antibiotík (špecifických pre pacientov s CD), orálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov alebo metotrexátu.

Opis populácie zo štúdií

Indukčná fáza

Na rozdiel od štúdie U-EXCEED, kde boli randomizovaní len pacienti s nedostatočnou odpoveďou na biologickú liečbu resp. im bola biologická liečba kontraindikovaná, štúdia U-EXCEL zahŕňala okrem pacientov po predošlej biologickej liečbe aj pacientov po nedostatočnej odpovedi resp. intolerancii voči konvenčnej terapii, pričom podiel BF pacientov bol 45 %. V prípade štúdie U-ENDURE bolo zastúpenie BF pacientov 75%. Priemerný vek BF pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA (Tabuľka 7), ktoré skúmali účinnosť a bezpečnosť indukčnej fázy liečby bol [redacted] roku ([redacted]). Zastúpenie mužov v populácii BF [redacted] % ([redacted] %). Priemerná hmotnosť v populácii pacientov BF bola [redacted] kg ([redacted] kg).

V štúdiách zahrnutých v NMA bolo inklúzne kritérium pre aktivitu ochorenia stanovené ako hodnota CDAI 220 – 450 bodov (s výnimkou GEMINI 3, CDAI: 220 – 400). Pre zosúladenie s inklúznym kritériom štúdií NMA (CDAI 220 – 450) vykonal DR post-hoc analýzu populácie v iniciačných štúdiách s UPA.

Udržiavacia fáza

Charakteristiky pacientov v udržiavacej fáze nie sú v predloženej NMA reportované separátne pre BF a CCF populáciu, ale ako charakteristiky celkovej populácie ITT kvôli nedostupnosti údajov zo štúdií. Priemerný vek pacientov bol [redacted] roku ([redacted]). Zastúpenie mužov v populácii [redacted] % ([redacted] %) a priemerná hmotnosť bola [redacted] kg ([redacted] kg).

Tabuľka 7: Charakteristika populácie štúdií v NMA

| Štúdia | Rameno | N | Podiel mužov | Priemerný vek (SE) | Podiel BF pacientov (SE) | Dĺžka ochorenia, roky (SE) | Priemerné CDAI skóre (SE) |
|--|------------------|-----|--------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Iniciačná fáza liečby (BF populácia) | | | | | | | |
| U-EXCEED | PBO | 171 | 56,1 % | 37,50 (0,93) | 100 % | 10,94 (0,61) | 308,08 (6,44) |
| | UPA 45 mg | 324 | 52,2 % | 38,40 (0,76) | | 12,05 (0,53) | 306,64 (4,97) |
| U-EXCEED CDAI 220-450 | PBO | █ | █ | █ | 100 % | █ | █ |
| | UPA 45 mg | █ | █ | █ | | █ | █ |
| U-EXCEL | PBO | 78 | 52,6 % | 40,18 (1,50) | 44 % | 10,61 (0,83) | 299,15(11,02) |
| | UPA 45 mg | 161 | 55,9 % | 38,57 (1,02) | | 11,83 (0,75) | 302,07 (6,71) |
| U-EXCEL CDAI 220-450 | PBO | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | UPA 45 mg | █ | █ | █ | | █ | █ |
| GEMINI 3 | PBO | 157 | 39,5 % | 36,60 (4,85) | 76 % | 9,60 (2,10) | 306,10 (4,42) |
| | VED 300 mg | 158 | 43,0 % | 37,50 (4,85) | | 9,40 (2,10) | 316,10 (4,18) |
| UNITI-1 | PBO | 247 | 47,8 % | 37,30 (0,75) | 100 % | 12,10 (0,53) | 319,00 (3,80) |
| | UST 6 mg | 249 | 40,6 % | 37,30 (0,79) | | 12,70 (0,58) | 327,60 (3,93) |
| GEMINI 2* | PBO | 148 | 46,6 % | 38,60 (1,09) | 48 % | 8,20 (0,64) | 325,00 (6,41) |
| | VED 300 mg | 220 | 47,7 % | 36,30 (0,78) | | 9,20 (0,55) | 327,00 (4,79) |
| Watanabe 2020* | PBO | 78 | 66,7 % | 32,60 (1,23) | 77 % | 9,10 (0,74) | 295,00 (7,34) |
| | VED 300 mg | 79 | 64,6 % | 33,90 (1,38) | | 9,00 (0,7) | 303,90 (7,11) |
| Udržiavacia fáza liečby (ITT populácia) | | | | | | | |
| U-ENDURE | PBO | 165 | 53,3 % | 38,1 (1,01) | 75 % | 10,34 (0,70) | 308,42 (6,41) |
| | UPA 15 mg | 169 | 60,3 % | 38,1 (1,04) | | 10,59 (0,69) | 300,78 (6,98) |
| | UPA 30 mg | 168 | 55,3 % | 37 (1,02) | | 9,30 (0,65) | 312,13 (5,82) |
| U-ENDURE CDAI 220-450 | PBO | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | UPA 15 mg | █ | █ | █ | | █ | █ |
| | UPA 30 mg | █ | █ | █ | | █ | █ |
| GEMINI-2 | PBO | 153 | 47,1 % | 37,3 (0,97) | 52 % | 9,6 (0,72) | 325 (5,34) |
| | VED 300 mg / Q4W | 154 | 53,2 % | 34,9 (0,98) | | 7,7 (0,55) | 317 (5,32) |
| | VED 300 mg / Q8W | 154 | 44,2 % | 35,1 (0,98) | | 8,4 (0,59) | 326 (5,56) |
| VISIBLE-2 | PBO | 135 | 48,9 % | 36,1 (1,11) | 58 % | 8,2 (0,72) | - |
| | VED 108 mg / Q2W | 275 | 57,1 % | 38,2 (0,84) | | 9,5 (0,5) | - |
| Watanabe 2020 | PBO | 12 | 75 % | 35,2 (3,75) | 63 % | 7,5 (1,91) | 303,3 (23,58) |
| | VED 300 / Q8W | 12 | 50 % | 36,7 (4,85) | | 9 (1,41) | 319,8 (22,89) |
| IM-UNITY | PBO | 133 | 44,4 % | 39,5 (1,1) | 45 % | 10,6 (0,82) | 319,1 (5,27) |
| | UST 90 mg / Q8W | 132 | 43,9 % | 38,6 (1,19) | | 9,5 (0,76) | 313,1 (5,05) |
| | UST 90 mg / Q12W | 132 | 42,4 % | 37,9 (1,15) | | 10,3 (0,76) | 320,4 (5,81) |

*pre nedostupnosť údajov o charakteristike BF pacientov sú reportované údaje celkovej populácie; SE - štandardná chyba; Q2W - každý druhý týždeň, Q4W - každý štvrtý týždeň, Q8W - každý ôsmy týždeň, Q12W - každý dvanásť týždňov

Zdroj: [36]

Čas analýzy dát

Údaje o účinnosti a bezpečnosti boli v iniciačnej a udržiavacej fáze jednotlivých štúdií s UPA a štúdií zahrnutých v NMA analyzované v rôznych časoch. Pre prehľadnosť uvádzame jednotlivé časy analýzy dát v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Čas analýzy dát v jednotlivých štúdiách vstupujúcich do NMA

| Iniciačná fáza liečby | |
|--------------------------------|-----------------|
| Štúdia | Čas analýzy dát |
| U-EXCEED | 12. týždeň |
| U-EXCEL | 12. týždeň |
| GEMINI 2 | 6. týždeň |
| GEMINI-3 | 6. týždeň |
| UNITI-1 | 6. týždeň |
| Watanabe 2020 | 10. týždeň |
| Udržiavacia fáza liečby | |
| U-ENDURE | 52. týždeň |

| | |
|---------------|------------|
| GEMINI-2 | 52. týždeň |
| VISIBLE-2 | 52. týždeň |
| IM-UNITY | 44. týždeň |
| Watanabe 2020 | 60. týždeň |

Zdroj: [36]

4.2.2. Výsledky mortality (D0001)

Ukazovateľ mortality nebol v predmetných štúdiách sledovaný.

4.2.3. Výsledky morbidít (D0005, D0006, D0011) [36,43]

V štúdiu U-EXCEED bol v 12. týždni podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 38,9 % (95 % CI: 33,6 – 44,2) v kohorte UPA v porovnaní s 21,1 % (95 % CI: 14,9 – 27,2) v skupine pacientov, ktorým bolo podávané PBO s rozdielom 17,9 (95 % CI: 10,0 – 25,8; $p < 0,001$) medzi ramenami. Pacienti, ktorým bol podávaný UPA mali tiež vyššiu mieru endoskopickú odpoveď 34,6 % (95 % CI: 29,4 – 39,8) vs. 3,5 % (95 % CI: 0,8 – 6,3) v porovnaní s PBO s rozdielom 31,2 % (95 % CI: 25,5 – 37,0; $p < 0,001$). Podobné výsledky klinických a endoskopických ukazovateľov boli zaznamenané aj v štúdiu U-EXCEL. Výsledky indukčnej fázy liečby sú zhrnuté pre populáciu ITT (z angl. Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť) v tabuľke nižšie (vid Tabuľka 9). V rámci FE rozboru dodal DR grafické zobrazenie výsledkov účinnosti z post-hoc analýzy BF populácie štúdie U-EXCEL vo forme stĺpcových grafov. Výsledky poukazujú na podobnú účinnosť UPA v porovnaní s výsledkami pre populáciu ITT.

V udržiavacej fáze v skupine pacientov ITT, ktorým bol podávaný UPA 15 mg bol podiel pacientov, ktorí v 52. týždni dosiahli klinickú remisiu 37,3 % (95 % CI: 30,0 – 44,6) v porovnaní s PBO 15,1 % (95 % CI: 9,6 – 20,6) s rozdielom 23,7 (95 % CI: 15,2 – 32,1; $p < 0,001$) a pre UPA 30 mg 47,6 % (95 % CI: 40,1 – 55,2) s rozdielom 32,8 (95 % CI: 23,9 – 41,6; $p < 0,001$). Miera endoskopickú odpoveď bola u pacientov, ktorým bol podávaný UPA 15 mg 27,6 % (95 % CI: 20,8 – 34,4) v porovnaní s PBO 7,3 % (95 % CI: 3,3 – 11,2), pričom rozdiel bol 21,0 % (95 % CI: 13,6 – 28,4; $p < 0,001$). V prípade vyššej dávky UPA 30 mg bola miera endoskopickú odpoveď 40,1 % (95 % CI: 32,7 – 47,6) s rozdielom 33,7 % (95 % CI: 26,0 – 41,3; $p < 0,001$) voči PBO. V rámci FE rozboru dodal DR grafické zobrazenie výsledkov účinnosti z post-hoc analýzy BF populácie štúdie U-ENDURE vo forme stĺpcových grafov. Výsledky poukazujú na podobnú účinnosť UPA v porovnaní s výsledkami pre populáciu ITT.

Tabuľka 9: Výsledky priameho porovnania UPA vs. PBO v indukčnej a udržiavacej fáze liečby

| Populácia ITT | | | | | | |
|---|-------------------------|------------------------|---|-------------------------|------------------------------------|---|
| Indukčná fáza – parametre hodnotené v 12. týždni | | | | | | |
| | U-EXCEED | | | U-EXCEL | | |
| | UPA 45 mg (n = 324) | PBO (n = 171) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 45 mg (n = 350) | PBO (n = 176) | Upravený rozdiel; p hodnota |
| Klinická remisia (CDAI < 150) (95 % CI) | 38,9 % (33,6 – 44,2) | 21,1% (14,9 – 27,2) | 17,9 % (10,0 – 25,8); $p < 0,001$ | 49,5% (44,2 – 54,8) | 29,1 % (22,4 – 35,8) | 20,8 % (12,7 – 28,8); $p < 0,001$ |
| Endoskopická odpoveď (95 % CI) | 34,6 % (29,4 – 39,8) | 3,5 % (0,8 – 6,3) | 31,2 % (25,5 – 37,0); $p < 0,001$ | 45,5% (40,3 – 50,8) | 13,1 % (8,1 – 18,0) | 33,0 % (26,2 – 39,9); $p < 0,001$ |
| Udržiavacia fáza – parametre hodnotené v 52. týždni | | | | | | |
| | U-ENDURE | | | | | |
| | UPA 15 mg (n = 169) | PBO (n = 165) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 30 mg (n = 168) | Upravený rozdiel; p hodnota | |
| Klinická remisia (CDAI < 150) (95% CI) | 37,3 % (30,0 – 44,6) | 15,1 % (9,6 – 20,6) | 23,7 (15,2 – 32,1); $p < 0,001$ | 47,6 % (40,1 – 55,2) | 32,8 (23,9 – 41,6); $p < 0,001$ | |
| Endoskopická odpoveď (95% CI) | 27,6 % (20,8 – 34,4) | 7,3 % (3,3 – 11,2) | 21,0 (13,6 – 28,4); $p < 0,001$ | 40,1 % (32,7 – 47,6) | 33,7 (26,0 – 41,3); $p < 0,001$ | |

Zdroj: [43]

Na základe výsledkov NMA dosahuje UPA 45 mg v populácii BF pacientov v iniciačnej fáze liečby [redacted] výsledky v klinických ukazovateľoch (klinická remisia CDAI <150 a klinická odpoveď CR-100). [redacted] v porovnaní s relevantnými komparátormi však UPA [redacted] v ukazovateli klinická remisia pri porovnaní s VED. V prípade výsledkov endoskopických ukazovateľov [redacted] UPA 45 mg prínos v porovnaní s jediným posudzovaným komparátorom UST. V udržiavacej fáze liečby UPA 15 mg [redacted] štatisticky významný prínos voči relevantným komparátorom v ukazovateli klinická remisia. V prípade intenzívnejšej dávky UPA 30 mg [redacted] štatisticky významný prínos v ukazovateli klinická remisia [redacted] voči všetkým relevantným komparátorom. Pre prehľadnosť sú výsledky NMA zosumarizované v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 10). Výsledky sú reportované ako rozdiel rizík (z angl. risk difference, RD) v ukazovateli u predmetnej skupiny pacientov v porovnaní s relevantnými komparátormi a PBO. Na základe porovnania RD voči PBO sú intervencie zoradené podľa účinnosti na základe SUCRA skóre (z angl. Surface Under the Cumulative Ranking, plocha pod kumulatívnym hodnotením). Následne je uvedený aj výpočet odhadovanej miery absolútneho výsledku NMA s intervalmi dôveryhodnosti (z angl. credible interval, CrI).

Tabuľka 10: Výsledky NMA u BF pacientov v indukčnej a udržiavacej fáze liečby

| Indukčná fáza liečby | | | | | |
|---|---|--|-----------------------------------|--|--|
| Klinická remisia podľa CDAI <150 - RE model | | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| Klinická odpoveď (CR-100) - RE model | | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI) | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| Endoskopická remisia - FE model | | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI) | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| Endoskopická odpoveď - FE model | | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI) | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| Udržiavacia fáza liečby | | | | | |
| Klinická remisia podľa CDAI - FE model | | | | | |
| Liečivo | RD UPA 30 mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD UPA 15mg (vs. komparátor) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA; Medián (95 % CrI) |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

**štatisticky signifikantný rozdiel voči PBO; RE – random effects model, FE – fixed-effects model

Zdroj: [36]

4.2.4. Výsledky kvality života (D0012, D0013) [36,43]

Kvalita života pacientov bola hodnotená v indukčnej (U-EXCEED a U-EXCEL) a udržiavacej (U-ENDURE) fáze pomocou dotazníkov FACIT-F a IBDQ v 12. a 52. týždni. V iniciačnej fáze liečby bolo u pacientov, ktorým bol podávaný UPA, zaznamenané štatisticky významné zlepšenie kvality života meranej podľa dotazníkov FACIT-F aj IBDQ. Štatisticky významné zlepšenie kvality života bolo zaznamenané aj u pacientov v udržiavacej fáze na UPA 15 mg denne v dotazníku IBDQ a tiež v oboch dotazníkoch u pacientov v udržiavacej fáze na UPA 30 mg denne. Pacienti liečení UPA v klinickej štúdií U-EXCEED dosiahli v porovnaní s PBO skupinou taktiež klinicky relevantné zlepšenie kvality života meranej pomocou FACIT-F [44]. Klinicky relevantné zlepšenie kvality života meranej pomocou dotazníka IBDQ bolo zaznamenané aj v kohorte pacientov liečených UPA v oboch štúdiách v indukčnej fáze liečby a tiež v porovnaní UPA 30 mg vs. PBO v udržiavacej fáze liečby [45]. Výsledky kvality života zo štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE sú pre prehľadnosť zhrnuté v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 11).

Predložená NMA neobsahovala porovnanie výsledkov kvality života.

Tabuľka 11: Porovnanie zmien v kvalite života pacientov v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE

| Populácia ITT | | | | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Indukčná fáza – kvalita života hodnotená v 12. týždni | | | | | | |
| Zmena vo FACIT-F skóre | | | | | | |
| | U-EXCEED | | | U-EXCEL | | |
| | UPA 45 mg (n = 278) | PBO (n = 129) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 45 mg (n = 304) | PBO (n = 133) | Upravený rozdiel; p hodnota |
| Priemerná zmena vyjadrená metódou najmenších štvorcov (95 % CI) | 11,4 (10,1–12,8) | 3,9 (2,0 – 5,8) | 7,5 (5,2 – 9,8); p<0,001 | 11,3 (10,0 – 12,5) | 5,0 (3,2 – 6,8) | 6,3 (4,2 – 8,3); p<0,001 |
| Zmena v IBDQ skóre | | | | | | |
| | UPA 45 mg (n = 280) | PBO (n = 130) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 45 mg (n = 304) | PBO (n = 134) | Upravený rozdiel; p hodnota |
| Priemerná zmena vyjadrená metódou najmenších štvorcov (95 % CI) | 46,0 (41,7–50,2) | 21,6 (15,7–27,6) | 24,3 (17,2 – 31,5); p<0,001 | 46,3 (42,5 – 50,0) | 24,4 (19,0 – 29,8) | 21,8 (15,6 – 28,1); p<0,001 |
| Populácia ITT | | | | | | |
| Udržiavacia fáza – kvalita života hodnotená v 52. týždni | | | | | | |
| U-ENDURE | | | | | | |
| Zmena vo FACIT-F skóre | | | | | | |
| | PBO (n = 40) | UPA 15mg (n = 78) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 30mg (n = 94) | Upravený rozdiel; p hodnota | |
| Priemerná zmena vyjadrená metódou najmenších štvorcov (95 % CI) | 12,0 (9,4 – 14,7) | 14,3 (12,2 – 16,4) | 2,3 (-0,6 – 5,2); NS | 16,1 (14,1 – 18,1) | 4,1 (1,3 – 6,9); p=0,004 | |
| Zmena v IBDQ skóre | | | | | | |
| | PBO (n = 41) | UPA 15mg (n = 78) | Upravený rozdiel; p hodnota | UPA 30mg (n = 94) | Upravený rozdiel; p hodnota | |
| | | | | | | |

| | | | | | |
|--|---------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Priemerná zmena vyjadrená metódou najmenších štvorcov (95 % CI) | 46,4 (38,5–54,3) | 59,3 (52,9 – 65,6) | 12,9 (4,3 – 21,4); p=0,003 | 64,5 (58,3 – 70,7) | 18,1 (9,8 – 26,4); p<0,001 |
|--|---------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|

NS – z angl. not significant, bez štatisticky významného rozdielu

Zdroj: [43]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť UPA v indukčnej a udržiavacej fáze liečby v porovnaní s PBO bola hodnotená na základe klinických štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE. Štúdie sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od skupiny pacientov ITT. Bezpečnosť UPA v porovnaní s komparátormi bola hodnotená na základe NMA. Bezpečnosť liečby nebola porovnávaná samostatne pre podskupiny pacientov po BF, ale pre celú populáciu v jednotlivých štúdiách. Výsledky sú prezentované ako hodnota RD pre celú populáciu ITT.

Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events):

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Nežiaduce udalosti špeciálneho charakteru (AEOSI z angl. adverse event of special interest) – špecifické, DR vopred definované udalosti.

4.3.2. Výsledky bezpečnosti [36,43]

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V indukčnej (U-EXCEED, U-EXCEL) a udržiavacej (U-ENDURE) fáze liečby pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD bolo podávanie UPA vo všeobecnosti dobre tolerované, pričom EMA konštatovala, že neboli zistené nové bezpečnostné riziká v porovnaní so známym bezpečnostným profilom UPA [46]. Výskyt akýchkoľvek AE aj závažných AE bol v jednotlivých štúdiách medzi ramenami UPA a PBO podobný. Medzi AEOSI vyskytujúce sa v indukčnej fáze iba v skupine pacientov s UPA patrilo pásový opar (2,9 % v U-EXCEL a 1,5 % v U-EXCEED). Štatisticky významná zmena v mimočrevných manifestáciách ochorenia bola zaznamenaná len v udržiavacej fáze v porovnaní ramena UPA 30 mg a PBO s rozdielom 22,0 % (95 % CI: 9,3 – 34,8); p<0,001. V prípade hospitalizácií v dôsledku CD nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi skupinami UPA a PBO v žiadnej zo štúdií. Podiel pacientov s AE, ktoré viedli k prerušeniu liečby, bol v skupinách pacientov UPA a PBO naprieč štúdiami porovnateľný. V štúdiu U-EXCEED došlo v ramene s UPA k 1 úmrtiu v dôsledku septického šoku, ku ktorému došlo 159 dní po predčasnom ukončení štúdie. Podrobnosti uvádza tabuľka (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Nežiaduce udalosti reportované v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE

| Nežiaduca udalosť | U-EXCEL (indukčná fáza, 12. týždeň) | | U-EXCEED (indukčná fáza, 12. týždeň) | |
|--|--|----------------------|---|----------------------|
| | PBO (N=176) n (%) | UPA (n=350) n (%) | PBO(n=171) n (%) | UPA (n=324) n (%) |
| Akákoľvek AE | 103 (58,5 %) | 219 (62,6 %) | 112 (65,5 %) | 221 (68,2 %) |
| Ťažké AE | 15 (8,5 %) | 31 (8,9 %) | 20 (11,7 %) | 28 (8,6 %) |
| Závažné AE | 12 (6,8 %) | 24 (6,9 %) | 17 (9,9 %) | 30 (9,3 %) |
| AE súvisiace s podávaným preparátom | 38 (21,6 %) | 109 (31,1 %) | 39 (22,8 %) | 112 (34,6 %) |
| AE, ktoré viedli k zastaveniu podávania preparátu | 10 (5,7 %) | 15 (4,3 %) | 7 (4,1 %) | 18 (5,6 %) |
| AE súvisiace s Covid-19 | 1 (0,6 %) | 3 (0,9 %) | 0 (0 %) | 2 (0,6 %) |
| Smrť z akejkoľvek príčiny | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 1 (0,3 %) |

| | | | | |
|--|--|------------------------------|------------------------------|-------------|
| AE špeciálneho charakteru | 23 (13,1 %) | 78 (22,2 %) | 26 (15,2 %) | 68 (21,0 %) |
| Vážna infekcia | 3 (1,7 %) | 4 (1,1 %) | 3 (1,8 %) | 9 (2,8 %) |
| Oportúnna infekcia, s vylúčením tuberkulózy a pásového oparu | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 2 (0,6 %) |
| Pásový opar | 0 (0 %) | 10 (2,9) | 0 (0 %) | 5 (1,5 %) |
| Tuberkulóza | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Anémia | 8 (4,5 %) | 28 (8,0 %) | 11 (6,4 %) | 22 (6,8 %) |
| Lymfopénia | 6 (3,4 %) | 5 (1,4 %) | 2 (1,2 %) | 6 (1,9 %) |
| Neutropénia | 1 (0,6 %) | 9 (2,6 %) | 0 (0 %) | 4 (1,2 %) |
| Zvýšená hladina kreatínkinázy | 0 (0 %) | 12 (3,4 %) | 4 (2,3 %) | 9 (2,8 %) |
| Porucha pečene | 4 (2,3 %) | 10 (2,9 %) | 6 (3,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Porucha obličiek | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 2 (0,6 %) |
| Prisudzované kardiovaskulárne udalosti | 1 (0,6 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Prisudzované trombotické udalosti | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Prisudzované gastrointestinálne perforácie | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 1 (0,3) |
| Rakovina akéhokoľvek typu | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| | U-ENDURE (udržiavacia fáza, 52. týždeň) | | | |
| Nežiaduca udalosť | PBO (n=223) | UPA 15 mg (n=221) | UPA 30 mg (n=229) | |
| Akákoľvek AE | 169 (75,8 %) | 165 (74,7 %) | 176 (76,9 %) | |
| Ťažké AE | 24 (10,8 %) | 28 (12,7 %) | 20 (8,7 %) | |
| Závažné AE | 31 (13,9 %) | 26 (11,8 %) | 24 (10,5 %) | |
| AE pravdepodobne súvisiace s podávaným preparátom | 66 (29,6 %) | 58 (26,2 %) | 76 (33,2 %) | |
| AE, ktoré viedli k zastaveniu podávania preparátu | 8 (3,6 %) | 16 (7,2 %) | 13 (5,7 %) | |
| AE súvisiace s Covid-19 | 8 (3,6 %) | 11 (5,0 %) | 16 (7,0 %) | |
| Smrť z akejkoľvek príčiny | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| AE osobitného charakteru | 46 (20,6 %) | 47 (21,2 %) | 73 (31,9 %) | |
| Vážna infekcia | 9 (4,0 %) | 7 (3,2 %) | 11 (4,8 %) | |
| Oportúnna infekcia, s vylúčením tuberkulózy a pásového oparu | 0 (0,0 %) | 1 (0,5 %) | 1 (0,4 %) | |
| Pásový opar | 5 (2,2 %) | 6 (2,7 %) | 12 (5,2 %) | |
| Tuberkulóza | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| Anémia | 13 (5,8 %) | 12 (5,4 %) | 10 (4,4 %) | |
| Lymfopénia | 10 (4,5 %) | 4 (1,8 %) | 9 (3,9 %) | |
| Neutropénia | 1 (0,4 %) | 2 (0,9 %) | 5 (2,2 %) | |
| Zvýšená hladina kreatínkinázy | 3 (1,3 %) | 5 (2,3 %) | 8 (3,5 %) | |
| Porucha pečene | 2 (0,9 %) | 7 (3,2 %) | 11 (4,8 %) | |
| Porucha obličiek | 2 (0,9 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| Prisudzované kardiovaskulárne udalosti | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | |
| Prisudzované trombotické udalosti | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 1 (0,4 %) | |
| Prisudzované gastrointestinálne perforácie | 1 (0,4 %) | 1 (0,5 %) | 1 (0,4 %) | |
| Rakovina akéhokoľvek typu | 0 (0,0 %) | 1 (0,5 %) | 2 (0,9 %) | |

Zdroj: [43,47]

Bezpečnosť UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená v NMA, liečivá boli zoradené na základe SUCRA skóre a určená bola tiež odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA (Tabuľka 13). Bezpečnosť UPA bola na základe výsledkov NMA [redacted] s PBO ako aj s relevantnými komparátormi UST a VED v indukčnej i udržiavacej fáze liečby [19, 36].

Tabuľka 13: Porovnanie výsledkov bezpečnosti UPA s relevantnými komparátormi VED, UST a s PBO z predloženej NMA

| Indukčná fáza liečby | | | | |
|---|---|--------------------------------|-------------|---|
| Akakoľvek AE – RE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Závažné AE – FE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Závažné infekcie – RE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| AE, ktoré viedli k zastaveniu podávania preparátu – RE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 45 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Udržiavacia fáza liečby | | | | |
| Akakoľvek AE – RE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 30 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Závažné AE – FE model | | | | |
| Liečivo | RD UPA 30 mg (vs. Komparátor/PBO) Medián (95 % CrI) | RD (vs. PBO) Medián (95 % CrI) | SUCRA skóre | Odhadovaná miera absolútneho výsledku NMA Medián (95 % CrI) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Výsledky sú reportované s intervalmi dôveryhodnosti a zoradené podľa účinku jednotlivých intervencií pre daný ukazovateľ. Interpretácia výsledkov sa zdá byť vyvážená a jasná. Sponzorom je firma Abbvie, čo predstavuje konflikt záujmov. Validita popísanej NMA je zhodnotená v tabuľke nižšie, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia (viď Tabuľka 45).

Externá validita

Klinická štúdie U-EXCEED, U-EXCEL, U-ENDURE [31,32,33,34,35]

Externú validitu štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Priemerný vek pacientov v štúdiách bol v rozmedzí 37,0 – 39,7 roku, s podielom mužov 53,3 – 60,4 % v jednotlivých ramenách. Validitu klinických štúdií znižuje skutočnosť, že prínos UPA v indukčnej a udržiavacej fáze liečby nebol dokazovaný voči aktívnemu komparátoru. Do všetkých štúdií boli zaradení pacienti, u ktorých bola aktivita ochorenia stanovená len pomocou dvoch bodov (zo 7) z dotazníka CDAI a to frekvencia stolice (≥ 4) a priemerného denného skóre bolesti brucha (≥ 2), čo nemusí plne odrážať populáciu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD na Slovensku. V prípade štúdií U-EXCEL a U-ENDURE reportuje DR výsledky účinnosti a bezpečnosti pre populáciu ITT. V rámci FE rozboru dodal DR len grafické zobrazenie výsledkov účinnosti z post-hoc analýzy BF populácie štúdie U-ENDURE vo forme stĺpcových grafov. Do štúdií boli zaradení aj pacienti, ktorí podstúpili biologickú liečbu preparátmi, ktoré nie sú na Slovensku kategorizované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej CD.

NMA Abbvie 07/2022 [19]:

Externú validitu predloženej NMA znižujú nižšie uvedené skutočnosti:

- Vysoká heterogenita PBO skupín v udržiavacej fáze liečby.
- V predloženej NMA nebol posudzovaný ukazovateľ - kvalita života.
- V prípade indukčných štúdií s UPA (U-EXCEED a U-EXCEL) bola aktivita CD stanovená len dvoma zo siedmich parametrov CDAI dotazníka. V štúdiách zahrnutých v NMA bolo inklúzne kritérium pre aktivitu ochorenia stanovené ako hodnota CDAI 220 – 450 bodov (s výnimkou GEMINI 3, CDAI: 220 – 400), čo je v súlade so žiadaným indikačným obmedzením. Pre zosúladienie s inklúznym kritériom štúdií NMA (CDAI 220 – 450) vykonal DR post-hoc analýzu populácie v iniciačných štúdiách s UPA. Približne 20 % pacientov nespĺňalo inklúzne kritérium CDAI 220 – 450, pričom priemerná hodnota CDAI skóre sa v populácii po analýze mierne zvýšilo. Údaje z tejto post-hoc analýzy boli za účelom zmiernenia heterogenity cieľovej populácie medzi štúdiami v NMA použité aj v prípade hodnotenia UPA v predmetnej indikácii agentúrou NICE [19, str. 83, 84].
- Rozdielne trvanie a vyhodnotenie výsledkov indukčnej a udržiavacej fázy liečby, ktoré sa v rámci štúdií pohybovali v rozmedzí od 6 – 12 týždňov resp. 44 – 60 týždňov.
- Chýbajúci dôkaz klinického prínosu UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi v udržiavacej fáze liečby v endoskopických ukazovateľoch.
- Ukazovateľ endoskopická odpoveď bol hodnotený v iniciačnej fáze liečby len v štúdiách s UPA a UST. Chýba teda porovnanie endoskopických výsledkov s VED.
- V štúdií UNITY boli výsledky endoskopickej odpovede reportované ako poolované výsledky ramien UST 6mg/kg a UST 130 mg a nie samostatne.
- Výsledky bezpečnosti sú reportované len pre populáciu ITT a nie pre populáciu BF, ktorá je cieľovou populáciou v hodnotení.
- V štúdií Watanabe 2020, ktorá je súčasťou NMA, je účinok VED skúmaný výlučne na Japonskej populácii pacientov a navyše zahŕňa pacientov vo veku 15 – 80 rokov, teda aj maloletých pacientov, čo je v rozpore so žiadaným indikačným obmedzením pre liečivo UPA.

4.4.2. Prebiehajúce štúdie

Štúdia U-ENDURE, ktorá posudzuje dlhodobú bezpečnosť liečby UPA doposiaľ prebieha. Jej ukončenie je naplánované na 03/2027 [33]. Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.3. Limitácie hodnotenia

Limitáciou hodnotenia je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.4.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečivo UPA preukázalo v indukčnej a udržiavacej fáze liečby prínos voči VED a UST.

Priame porovnanie účinnosti UPA s relevantnými komparátormi nie je dostupné. Nepriame porovnanie intervencií prostredníctvom NMA v populácii pacientov po predošlom zlyhaní na biologickej liečbe (z angl. biological failure, BF) [redacted] prínos UPA v klinických a endoskopických ukazovateľoch voči komparátormi. V indukčnej fáze liečby [redacted] UPA [redacted] voči VED v ukazovateli klinická remisia s rozdielom rizík (z angl. risk difference, RD) [redacted], no [redacted] voči UST s hodnotou RD [redacted]. V prípade ukazovateľa klinická odpoveď [redacted] štatisticky významný prínos UPA [redacted] voči UST [redacted] VED. V prípade porovnania UPA s VED v ukazovateli klinická odpoveď [redacted], [redacted], preto pri tomto porovnaní konštatujeme [redacted] prínos. Výsledky endoskopických ukazovateľov pri liečbe UPA boli v predloženej NMA porovnávané len s UST, kde [redacted] UPA [redacted] v ukazovateli endoskopická remisia s RD [redacted] endoskopická odpoveď s hodnotou RD [redacted].

V udržiavacej fáze liečby UPA 15 mg na základe NMA [redacted] voči [redacted] relevantných komparátorov v jednom hodnotenom ukazovateli v tejto fáze liečby, ktorým bola klinická remisia. V prípade intenzívnejšej dávky UPA 30 mg [redacted] v ukazovateli klinická remisia [redacted] oboch komparátorom. Porovnanie endoskopických výsledkov v udržiavacej fáze nebolo uskutočnené.

V klinických štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE zaznamenali pacienti liečení UPA štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bolo podávané PBO.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou CD po predošlej biologickej liečbe, ktorým bol podávaný UPA v indukčnej fáze v štúdie U-EXCEED dosiahli lepšie výsledky v primárnych ukazovateľoch štúdie – klinická remisia a endoskopická odpoveď v porovnaní s pacientami bez aktívnej liečby. V 12. týždni bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 38,9 % (95 % CI: 33,6 – 44,2) v kohorte UPA v porovnaní s 21,1 % (95 % CI: 14,9 – 27,2) v skupine pacientov, ktorým bolo podávané PBO so štatisticky významným rozdielom 17,9 % (95 % CI: 10,0 – 25,8; p<0,001) medzi ramenami. Pacienti, ktorým bol podávaný UPA mali tiež vyššiu mieru endoskopickej odpovede 34,6 % (95 % CI: 29,4 – 39,8) vs. 3,5 % (95 % CI: 0,8 – 6,3) v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bolo podávané PBO so štatisticky významným rozdielom 31,2 % (95 % CI: 25,5 – 37,0; p<0,001). Podobné výsledky klinických a endoskopických ukazovateľov boli zaznamenané aj v štúdiu U-EXCEL pre populáciu ITT.

V udržiavacej fáze bola účinnosť UPA v dvoch silách 15 mg p.o. a 30 mg p.o. porovnávaná s PBO v rámci štúdie U-ENDURE. Klinické a endoskopické výsledky boli reportované v 52. týždni. V skupine pacientov ITT, ktorým bol podávaný UPA 15 mg bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 37,3 % (95 % CI: 30,0 – 44,6) v porovnaní s PBO 15,1 % (95 % CI: 9,6 – 20,6) so štatisticky významným rozdielom 23,7 % (95 % CI: 15,2 – 32,1; p<0,001) a UPA 30 mg 47,6 % (95 % CI: 40,1 – 55,2) so štatisticky významným rozdielom 32,8 % (95 % CI: 23,9 – 41,6; p<0,001) voči PBO ramenu. Miera endoskopickej odpovede bola u pacientov, ktorým bol podávaný UPA 15 mg 27,6 % (95 % CI: 20,8 – 34,4) v porovnaní s kohortou pacientov, ktorým bolo podávané PBO 7,3 % (95 % CI: 3,3 – 11,2), pričom rozdiel 21,0 % (95 % CI: 13,6 – 28,4; p<0,001) bol štatisticky významný. V prípade vyššej dávky UPA 30 mg bola miera endoskopickej odpovede 40,1 % (95 % CI: 32,7 – 47,6) so štatisticky významným rozdielom 33,7 % (95 % CI: 26,0 – 41,3; p<0,001) voči PBO kohorte.

Kvalita života v porovnaní s relevantnými komparátormi nie je dostupná, porovnanie kvality života nebolo v rámci predloženej NMA uskutočnené. Pacienti, ktorí boli liečení UPA v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE zaznamenali zlepšenie kvality života skupine meranej dotazníkmi FACIT-F a IBDQ v indukčnej i udržiavacej fáze liečby oproti PBO skupine. V prípade štúdie U-EXCEED, v ktorej boli zahrnutí výlučne pacienti po predošlej biologickej liečbe, bolo zlepšenie kvality života u pacientov liečených UPA štatisticky aj klinicky relevantné v oboch posudzovaných dotazníkoch.

Bezpečnostný profil UPA bol v rámci NMA [REDACTED] s relevantnými komparátormi UST a VED. Bezpečnosť však nebola v NMA porovnávaná špecificky pre populácie pacientov po predošlej biologickej liečbe, ale v kohortách pacientov ITT, ktoré dostali aspoň jednu dávku UPA. Výsledky bezpečnosti sú preto spojené s určitou mierou neistoty. Bezpečnostný profil UPA bol v štúdiách U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE porovnateľný s PBO, tolerovateľnosť liečby bola akceptovateľná.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE je vysoká. Celkové riziko skreslenia považujeme za nízke v súlade s hodnotením zahraničnej agentúry NICE. Validitu klinických štúdií však znižuje skutočnosť, že prínos UPA v indukčnej a udržiavacej fáze liečby nebol dokazovaný voči aktívnemu komparátoru.

Kvalitu dôkazu predloženej NMA znižuje najmä vysoká heterogenita PBO skupín v jednotlivých štúdiách v udržiavacej fáze liečby. Predložená NMA taktiež neobsahuje porovnanie kvality života pacientov a porovnanie endoskopických ukazovateľov pre komparátor VED. V prípade udržiavacej fáze liečby je účinnosť UPA hodnotená len jedným z relevantných ukazovateľov. Validitu NMA v neposlednom rade znižuje vykonanie post-hoc analýzy, po ktorej bolo vyradených približne 20 % pacientov z každého ramena štúdií U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE, ktorí nespĺňali inklúzne kritérium CDAI 220 – 450. Najmä na základe vyššie uvedených skutočností sú výsledky NMA spojené s vysokou mierou neistoty.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

| Hodnotenie nákladovej efektívnosti | |
|------------------------------------|---|
| Element ID | Výskumná otázka |
| E0012 | Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory? |
| E0013 | Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov? |
| E0010 | Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov? |
| E0006 | Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov? |

5.1. Záver o nákladovej efektívnosti

Upadacitinib (UPA) pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) bol výsledný ICUR UPA vo výške: V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol UPA:

- prínos QALY v hodnote [redacted] pri nižších nákladoch o [redacted] eur, v porovnaní s ustekinumabom (UST) teda bol dominantný.
- ICUR vo výške [redacted] € / QALY v porovnaní s vedolizumabom 300 mg - VED IV
- ICUR vo výške [redacted] € / QALY v porovnaní s vedolizumabom 108 mg - VED SC

Prahová hodnota v nastavení DR bola 40,4-tisíc € / QALY.

V predložennom modeli sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie odpovedal klinickej praxi.

Podľa NIHO preferovaného nastavenia ekonomického modelu pri prahovej hodnote 40,4-tisíc €/QALY dosahuje UPA ICUR:

- [redacted] € / QALY v porovnaní s UST, pri prahovej hodnote 40,4-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY)
- 98 625 € / QALY v porovnaní s VED IV, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY)
- 106 290 € / QALY v porovnaní s VED SC, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc € / QALY (+ [redacted] QALY)

Aby bol UPA nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] € za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej úhrade [redacted] € za balenie a [redacted] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 654 € / balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [redacted] % oproti navrhovanej úhrade [redacted] € za balenie), ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a z ďalších aspektov znižujúcich validitu štúdií a predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA).

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu [26,36]

DR predložil farmako-ekonomický (FE) model, ktorého štruktúra pozostáva z dvoch častí, a to

- rozhodovacieho stromu (Obrázok 5), ktorý popisuje indukčnú fázu liečby, a
- Markovovho modelu (MM)(Obrázok 6)ktorý modeluje dlhodobý horizont .

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou CD sú podľa rozhodovacieho stromu liečení UPA, niektorým z komparátorov (VED, UST) alebo konvenčnou liečbou (z angl. conventional care, CC). Na konci indukčnej fázy, ktorej dĺžka je špecifická pre každé liečivo (Tabuľka 8) sú pacienti rozdelení podľa statusu odpovede informovaného parametrom CR-100, ktorý vychádza pre každý terapeutický režim z výsledkov NMA [36].

Pacienti, ktorí v indukčnej fáze odpovedali na liečbu UPA alebo liečbu niektorým z komparátorov (dosiahnutie klinickej odpovede = pokles v CDAI o 100 a viac bodov), vstupujú do udržiavacej fázy biologickej liečby v MM. Pacienti bez klinickej odpovede v indukčnej fáze liečby prejdú v MM na CC.

Pacienti sú pri vstupe do modelu tiež rozdelení podľa toho, či užívajú štandardnú a eskalovanú dávku biologickej liečby v udržiavacej fáze. Štandardná a eskalovaná dávka pre intervenciu a komparátory je definovaná v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 14) . V základnom scenári DR predpokladá, že ■■■ pacienti užívajúci UPA a VED budú užívať štandardnú dávku. V prípade UST je ■■■ pacientov priradených do skupiny so štandardnou dávkou. Pacienti môžu na eskalovanú dávku prejsť zo štandardnej dávky aj v priebehu liečby.

Tabuľka 14: Dávkovacie režimy intervencie a komparátorov

| Liečivo | Dávkovanie v udržiavacej fáze | |
|---------|-------------------------------|-------------------------|
| | Štandardná dávka | Eskalovaná dávka |
| UPA | 15 mg | 30 mg |
| UST | 90 mg každých 12 týždňov | 90 mg každých 8 týždňov |
| VED IV | 300 mg každých 8 týždňov | 300 mg každé 4 týždne |
| VED SC | 108 mg každé 2 týždne | - |

Zdroj:[FE model dodaný DR]

V udržiavacej fáze sú pacienti rozdelení do štyroch „scenárov liečby“:

1. **Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze – štandardná dávka** (v modeli nazvaná „On low dose biologic after response⁹“)
2. **Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze – eskalovaná dávka** (v modeli nazvaná „On high dose biologic after response“)
3. **Konvenčná liečba – prechodné obdobie pre vyprchanie prínosu biologickej liečby** (v modeli nazvaná „Conventional care after response“)
 - Prechodný stav, keď pacienti prestanú užívať biologicкую liečbu, ale ešte z nej majú určitý prínos. Účinnosť je v tomto scenári liečby definovaná účinnosťou z klinických štúdií u pacientov, ktorí v indukčnej fáze mali odpoveď na biologicкую liečbu, ale v udržiavacej fáze boli randomizovaní na placebo. Po vyprchaní efektu pacienti prechádzajú do scenára Konvenčná liečba, kde už zostanú do konca horizontu.
4. **Konvenčná liečba** (v modeli nazvaná „ Conventional care after no response“)
 - Následná liečba po strate odpovedi v indukčnej fáze resp. po strate účinnosti v udržiavacej fáze.

V rámci všetkých štyroch scenárov liečby pacienti prechádzajú medzi piatimi zdravotnými stavmi:

- „Remisia“ (CDAI < 150)
- „Mierna CD“ (150 ≤ CDAI < 220)
- „Stredne ťažká až ťažká CD“ (220 ≤ CDAI < 600)
- Zdravotný stav „Operácia“
- Smrť.

Pacienti sa medzi stavmi a scenármi liečby pohybujú podľa prechodových pravdepodobností, ktoré vychádzajú z klinických dôkazov, najmä predloženej NMA a sú špecifické pre scenáre liečby a príslušné zdravotné stavy (viac v časti 5.2.4).

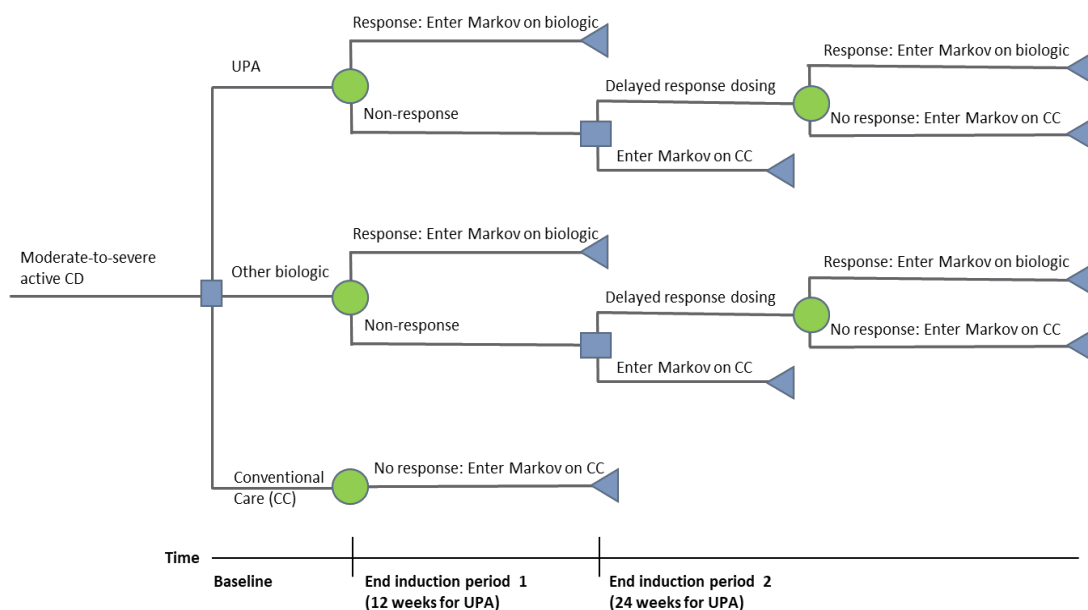
⁹Anglické názvy sa vzťahujú k dátam, ktoré boli použité pre prechodové pravdepodobnosti, nie nevyhnutne k povahe daného liečebného scenára, preto sme názvy scenárov upravili, viac v časti 5.2.4.

Ďalšie špecifiká modelu

- Prechod do stavu Operácia je možný len zo stavu Stredne ťažká až ťažká CD. Pacienti zostanú v tunelovom stave Operácia počas 8 týždňov, ak nezomrú, presunú sa do jedného z CDAI stavov v rámci daného scenára liečby.
- Pacienti na štandardnej dávke v scenári 1 môžu prejsť na liečbu eskalovanou dávkou v scenári 2, ale nie naspäť.
- Pacienti na biologickej liečbe (scenár 1 alebo 2) môžu prejsť do scenára 4 Konvenčná liečba po strate účinnosti, ale len zo stavu Stredne ťažká až ťažká CD.
- Pacienti môžu prejsť do scenára 3 Konvenčná liečba iba ak sa zvolí vyprchanie prínosu po ukončení biologickej liečby. Ak je biologická liečba ukončená bez vyprchania prínosu, pacienti prechádzajú priamo do scenára 4 Konvenčná liečba.

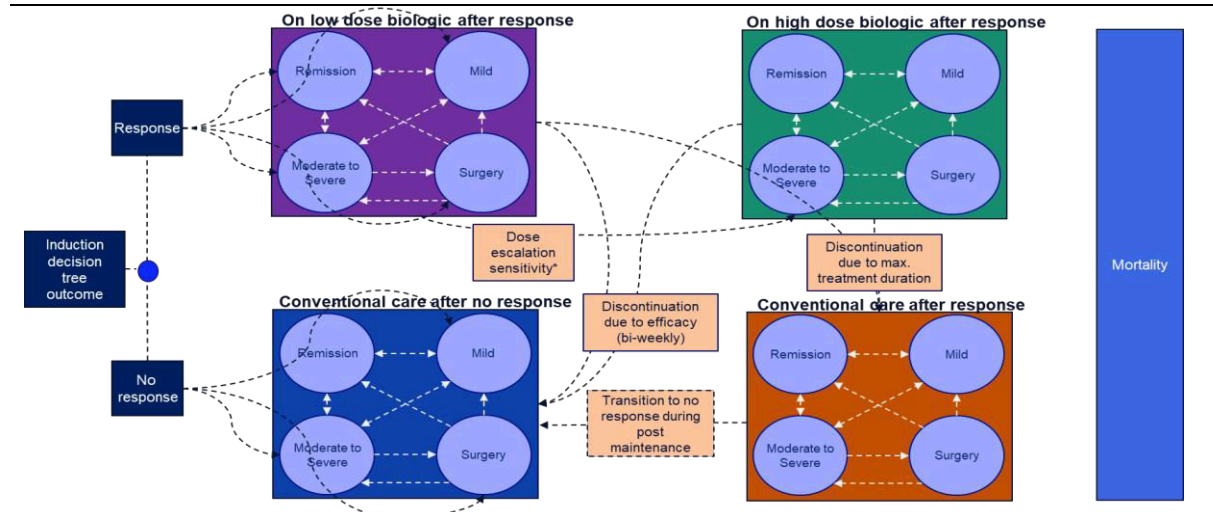
Na obrázku nižšie (viď Obrázok 6) sú znázornené možné prechody medzi stavmi, pričom pacienti môžu tiež kedykoľvek prejsť do stavu Smrti.

Obrázok 5: Schéma rozhodovacieho stromu



Zdroj: [FE model dodaný DR]

Obrázok 6: Schéma Markovovho modelu



Zdroj: [FE model dodaný DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme s neistotou. Podrobnejšiu diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predložený typ FE modelu, neidentifikovali sme významné nedostatky v jeho štruktúre. Evidujeme, že NICE akceptoval rozdielny FE model ako ten, ktorý DR predložil na Slovensku. V základnom scenári NICE predložil DR FE model minimalizácie celkových nákladov na UPA, UST a VED s časovým horizontom 1 rok. DR v podaní pre NICE teda predpokladá, že UPA má porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť ako komparátory, čo je do značnej miery v súlade s výsledkami NMA, ktoré DR predložil pre NIHO. V súvislosti s modelovaním účinnosti podľa NMA sme uskutočnili zmeny, ktoré sú popísané v časti 5.2.3.
- **Akceptujeme s významnou neistotou** použitie kombinovaného zdravotného stavu „Stredne ťažká až ťažká CD“:
 - Model umožňuje modelovanie samostatných stavov „Stredne ťažká CD“ a „Ťažká CD. Rozdelenie stavu by malo výrazný dopad na výsledný ICUR v porovnaní so základným scenárom od DR, konkrétne by v alternatívnom nastavení:
 - Znížilo ICUR o 5 297 €/QALY vs. UST
 - Zvýšilo ICUR o 12 311 €/QALY vs. VED IV
 - Zvýšilo ICUR o 10 422 €/QALY vs. VED SC.
 - V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 DR uvádza, že pre indikáciu UC bolo toto nastavenie potrebné, keďže daný kombinovaný stav bol použitý aj v NMA a nie je k dispozícii globálny štandard pre odlišenie stredne ťažkého a ťažkého UC. DR však neposkytol vysvetlenie týkajúce sa indikácie CD. DR sa zároveň odvoláva na znenie indikačného obmedzenia (IO) pre UPA, resp. komparátory v indikáciách UC aj CD („pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC/CD“). Máme za to, že oddelené modelovanie týchto stavov nijako neovplyvňuje dané znenie IO - počet pacientov so stredne ťažkou a ťažkou CD by bol rovnaký, len by boli rozdelení do samostatných stavov so samostatnými prechodovými pravdepodobnosťami a utilitami.
 - Zároveň, kombinovaný stav je FE modeli definovaný CDAI skóre 220-600, čo je v rozpore s rozdelením stavu ochorenia podľa CDAI (Tabuľka 2).
- **Akceptujeme** nezohľadnenie predĺženej indukčnej fázy v modelovaní.
 - V klinických štúdiách UPA pacienti, ktorí v indukčnej fáze neodpovedali na liečbu intervenciou alebo niektorým z komparátorov, môžu vstupovať do predĺženej indukčnej fázy, na konci ktorej platí rovnaký rozhodovací systém ako v prípade indukčnej fázy. Model umožňuje zapnutie funkcionality, ktorá zohľadňuje výsledky predĺženej indukčnej fázy. Prechodové pravdepodobnosti použité pre túto fázu však na rozdiel od indukčnej a udržiavacej fázy nepochádzali z výsledkov v predloženej NMA. Údaje o klinickej účinnosti, ktoré používa DR vo FE modeli vychádzajú pre komparátory priamo z jednotlivých klinických štúdií, pričom nemožno overiť štatistickú signifikanciu porovnania týchto výsledkov medzi jednotlivými intervenciami. Pri spustení tejto funkcionality klesne ICUR voči všetkým komparátorom.
 - NICE v hodnotení pre indikáciu UC v podobnom prípade preferoval nemodelovať predĺženú indukčnú fázu, keď údaje o účinnosti považoval za nedostatočne robustné [48]. S týmto postojom sme sa stotožnili a možnosť predĺženej indukčnej fázy v hodnotení pre UC sme vypli. V súlade s týmto nastavením akceptujeme nezohľadnenie predĺženej indukčnej fázy pri indikácii CD.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

DR vo FE modeli predpokladá priemerný počiatkový vek pacientov ■ roka. Zastúpenie mužov v modeli je ■ %. Priemerná váha pacientov vo FE modeli je ■ kg, pričom sa ■ % pacientov nachádza vo váhovej kategórii <55 kg, ■ % pacientov má váhu v rozmedzí 55-85 kg a ■ % pacientov v modeli má váhu nad 85 kg. Všetky vyššie uvedené údaje pochádzajú z post-hoc analýzy klinických štúdií U-EXCEL a U-EXCEED. Zvolený bol časový horizont 60 rokov. Dĺžka roku v modeli je uvažovaná ako 365,25 dní, pri prepočte na týždne uvádza DR hodnotu 52 týždňov. Dĺžka jedného cyklu je 2 týždne. Diskontná sadzba pre prínosy aj náklady je 5 %. Diskontácia je aplikovaná každý cyklus počnúc druhým cyklom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** výpočet počtu týždňov v modeli. Upravili sme počet týždňov v roku na hodnotu 52,18 podľa výpočtu $365,25/12$. Zapracovanie tejto zmeny má len zanedbateľný dopad na výsledný ICUR.
- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje o pacientoch. DR vo FE modeli používa údaje z post-hoc analýz subpopulácii z klinických štúdií s UPA, čo je spojené s neistotou. Viac v časti 4.4.1.
- **Akceptujeme** zvyšné nastavenia.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve na súčinnosť č.1 predložil dokument s výsledkami NMA, z ktorých odvodzuje prínos UPA v porovnaní s komparátormi vo FE modeli. DR v základnom scenári používa výsledky klinickej remisie a klinickej odpovede v indukčnej fáze a klinickej remisie (jediný hodnotený parameter) v udržiavacej fáze. Do modelu vstupujú údaje *Odhadovaná miera absolútneho výsledku* z tabuliek výsledkov NMA v časti 4.2.3. DR nepoužíva pri modelovaní prínosu UPA v základnom scenári výsledky endoskopických ukazovateľov. Údaje o bezpečnosti prevzal DR z podania NICE TA456 pre komparátor UST [49].

DR pri zapracovaní úmrtnosti všeobecnej populácie použil dáta zo slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2019.

DR pri zapracovaní pravdepodobnosti operácie používa ročnú mieru operácií 7 %, prevzatú z dát z NHS [50]. Túto hodnotu prepočítava na 2-týždňový cyklus. Rovnaká pravdepodobnosť operačného zákroku bola použitá aj v podaní hodnotenom NICE pre komparátor UST [49].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie údajov účinnosti z NMA v prípadoch, kde jasne nebol preukázaný prínos UPA v porovnaní s komparátorom (nebol dosiahnutý štatisticky významný rozdiel UPA - RD prechádza hodnotou 0). V prípade nedokázania prínosu boli hodnoty *Odhadovaná miera absolútneho výsledku* pre komparátor nastavené na úroveň intervencie. V prípade porovnania UPA s VED [REDACTED], preto pri tomto porovnaní konštatujeme [REDACTED] prínos (Tabuľka 10). Model sme upravili nasledovne:
 - V indukčnej fáze sme podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu, [REDACTED]. Táto zmena znižuje ICUR voči UST o 137 €/QALY.
 - V indukčnej fáze bol podiel pacientov, [REDACTED]. Táto zmena znižuje ICUR voči UST o 142 217 €/QALY¹⁰.
 - V udržiavacej fáze bola účinnosť v jedinom hodnotenom parametri – klinická remisia [REDACTED]. Pre vyššiu dávku bola v modeli ponechaná hodnota vyplývajúca z NMA, [REDACTED]. Zapracovanie tejto zmeny:
 - Znižuje ICUR voči UST o 1 090 €/QALY,
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 2 726 €/QALY,
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 1 892 €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** nezapracovanie endoskopických výsledkov do hodnotenia prínosu UPA.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie údajov o bezpečnosti pre UPA z RCT a pre komparátory z podania UST pre NICE TA456. Neistota vyplýva z nepoužitia údajov pre AE z dodanej NMA. Napríklad v prípade závažných infekcií v udržiavacej fáze liečby dosahuje VED SC [REDACTED] výsledky v porovnaní s UPA 15mg, resp. UPA 30 mg, čo je v rozpore s údajmi z TA456, ktoré sú uvedené vo FE modeli. Výsledky z NMA naznačujú teda [REDACTED] bezpečnosť liečiv.
- **Neakceptujeme** použité údaje o úmrtnosti všeobecnej populácie. DR použil dáta zo slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2019, avšak nesprávne ich zapracoval do modelu. Pacientom vo veku od 18 rokov priradil mieru úmrtnosti podľa populácia vo veku od 0 rokov.. Kvôli tomuto posunu vzniká v modeli situácia, kedy má 40-ročný človek vyššiu pravdepodobnosť úmrtia ako 43-ročný človek. Model sme upravili, pričom sme použili najnovšie dostupné dáta o všeobecnej úmrtnosti z roku 2022. Zapracovanie tejto zmeny má zanedbateľný dopad na ICUR, avšak má výrazný dopad na priemerné

¹⁰Kedže v základnom scenári je UPA dominantný voči UST dopady zmien NIHO na ICUR majú nízku výpovednú hodnotu a sú uvádzané len kvôli konzistentnosti. Relevantný je výsledok v nákladovej efektívnosti podľa NIHO v časti 5.3.3.

prežívanie pacientov vyjadrené vo FE modeli ako LY (z angl. life years). V pôvodnom nastavení od DR sa pacienti s CD dožívali v priemere ■■■ rokoch, čo je výrazne nad priemerným vekom prežívania všeobecnej populácie na Slovensku. Po našich úpravách sa pacienti vo FE modeli dožívajú v priemere ■■■ rokoch, čo považujeme za plauzibilnejší scenár.

- **Akceptujeme s neistotou** pravdepodobnosť operačného zákroku a jeho prepočet na cyklus. Odborník sa vyjadril, že zhruba 50 % pacientov s CD podstúpi operačný zákrok spojený s CD. Neuviedol však kvôli nepresnosti otázky zo strany NIHO za aký časový horizont predpokladá, že pacienti operačný zákrok podstúpia. Pri prepočte s domnienkou celoživotného rizika (60 rokov vo FE modeli) podľa vzorca od DR nám vychádza výrazne nižšia pravdepodobnosť operačného zákroku na cyklus. Nastavenie od DR teda pre nejasnosť odpovede od odborníka akceptujeme s neistotou.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prechody medzi zdravotnými stavmi

Pravdepodobnosti prechodov v MM medzi jednotlivými zdravotnými stavmi sú v predloženom modeli špecifické pre každé liečebné rameno a závislé od stavu odpovede po indukčnej fáze liečby. Pacienti sa môžu v udržiavacej fáze nachádzať v jednom zo štyroch „scenárov liečby“ v rámci štruktúry modelu (viď časť 5.2.1). V rámci každého scenára liečby pacienti prechádzajú medzi zdravotnými stavmi (remisia, mierna CD, stredne ťažká až ťažká CD) podľa špecifických prechodových pravdepodobností.

Na začiatku udržiavacej fázy je podiel pacientov v remisii určený podľa výsledkov NMA v indukčnej fáze. Podiel pacientov, ktorí zostávajú v stave stredne ťažkej až ťažkej CD v závislosti od stavu odpovede v indukčnej fáze liečby je vypočítaný z post-hoc analýzy štúdií U-EXCEL a U-EXCEED a bol použitý pre všetky terapeutické ramená (Tabuľka 18). Podiel pacientov v stave miernej CD je dopočítaný z podielov vo zvyšných stavoch.

1. Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze – štandardná dávka

- Pravdepodobnosti prechodov medzi jednotlivými CDAI stavmi sú vypočítané z údajov účinnosti udržiavacích ramien liečby (vážený priemer UPA 15 mg a UPA 30 mg) v klinickom skúšaní U-ENDURE. Pre UPA i komparátory boli prechodové pravdepodobnosti upravené podľa výsledkov NMA (viac nižšie).
- V základnom scenári DR predpokladá, že ■■■ pacienti užívajúci UPA a VED budú užívať štandardnú dávku. V prípade UST užíva štandardnú dávku ■■■ pacientov.

2. Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze - eskalovaná dávka

- Pravdepodobnosti prechodov medzi jednotlivými CDAI stavmi sú vypočítané z údajov účinnosti udržiavacích ramien liečby (vážený priemer UPA 15 mg a UPA 30 mg) v klinickom skúšaní U-ENDURE. Pre komparátory boli prechodové pravdepodobnosti upravené podľa výsledkov NMA.
- Eskalovanú dávku užívajú všetci pacienti, ktorí neužívajú štandardnú dávku.
- Do tohto scenára vstupujú tiež pacienti zo štandardnej (nižšej) počiatkovej dávky na udržiavacej liečbe, u ktorých je nutné z dôvodu straty odpovede dávku eskalovať. Pre týchto pacientov však platia rovnaké predpoklady účinnosti ako v scenári s nízkou dávkou, ale so zvýšenými nákladmi. Pravdepodobnosť eskalácie dávky je konštantná v každom cykle a stanovená na hodnotu 2 % pre UPA i komparátory.
- DR v základnom scenári použil kombináciu štandardnej a eskalovanej dávky iba pre liečivo UST.

3. Konvenčná liečba – prechodné obdobie pre vyprchanie prínosu biologickej liečby

- Pravdepodobnosti prechodov medzi jednotlivými CDAI zdravotnými stavmi sú vypočítané z údajov účinnosti z klinického skúšania U-ENDURE, pre pacientov ktorým bol podávaný UPA 45 mg v indukčnej fáze, dosiahli odpoveď na konci indukcie a potom boli randomizovaní do ramena s PBO v udržiavacej fáze (U-ENDURE). Pre komparátory boli prechodové pravdepodobnosti upravené podľa výsledkov NMA.
- Do tohto scenára vstupujú pacienti po ukončení biologickej liečby (štandardná alebo eskalovaná dávka), v základom scenári po 3 rokoch liečby.
- Zároveň v tomto scenári, tzv. post-udržiavacej fáze, pacienti zotrávajú len na určitý čas, kedy podľa príslušných pravdepodobností prechodov prebieha vyprchanie prínosu. V základnom scenári trvá vyprchanie prínosu jeden rok. Na konci daného obdobia prejdú pacienti v daných zdravotných stavoch do zodpovedajúcich zdravotných stavov v scenári 4 – Konvenčná liečba po nedosiahnutí odpovede v indukčnej fáze.

- Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi sú rovnaké pre pacientov prichádzajúcich z biologickej liečby ako aj pacientov, ktorí sa už nachádzajú v tomto scenári liečby.

4. Konvenčná liečba

- Prechodové pravdepodobnosti v tomto scenári vychádzajú z údajov účinnosti pre skupinu pacientov, ktorým bolo v indukčnej aj udržiavacej fáze klinického skúšania U-ENDURE podávané PBO. Pre komparátory boli prechodové pravdepodobnosti upravené podľa výsledkov NMA.
- Do tohto scenára sa na začiatku udržiavacej liečby dostanú všetci pacienti, ktorí v indukčnej fáze nedosiahli klinickú odpoveď.
- Ďalej sa do tohto scenára v udržiavacej fáze môžu dostať pacienti na biologickej liečbe iba zo stavu Ťažká až stredne ťažká CD podľa prechodových pravdepodobností.

Výpočet prechodových pravdepodobností v dvojtýždňových cykloch: Pacienti v štúdiách počas sledovania absolvovali kontrolné prehliadky. Pri každej prehliadke im bol určený zdravotný stav a odhadli sa prechody z jedného stavu do druhého. Rozdiely v trvaní medzi návštevami boli kontrolované pomocou usporiadaného probit modelu (ordered probit) s aktuálnym stavom ako závislou premennou a predchádzajúcim zdravotným stavom a časom medzi návštevami ako nezávislými premennými, a tiež tzv. „cutpointom remisia/mierna CD“ a cutpointom „mierna CD/stredne ťažká až ťažká CD“ (relatívna pravdepodobnosť vstupu/zotrvania v remisia vs. inom stave). Dvojtýždňové pravdepodobnosti prechodu sa odhadli prevedením 10-týždňových (70-dňových) predpovedaných pravdepodobností prechodu z usporiadaných probit modelov na 2-týždňové pravdepodobnosti.

Pravdepodobnosti prechodov UPA aj komparátorov sa zároveň upravili (kalibrovali) tak, aby sa predpokladaný podiel pacientov v remisii v 52. týždni rovnal miere remisie v 52. týždni z NMA. Pri kalibrácii bola identifikovaná hodnota cutpointu remisia/mierna CD, ktorá by v probit modeli viedla k požadovanej miere remisie podľa NMA pre UPA aj komparátory. Prechodové pravdepodobnosti pre zvyšné CDAI stavy boli dopočítané podľa výsledkov probit modelu pre cutpointy remisia/mierna CD a mierna CD/stredne ťažká až ťažká CD tak, aby bola zachovaná želaná pravdepodobnosť prechodu pre remisiu. Výsledkom sú matice pravdepodobností prechodov pre všetky scenáre liečby, resp. prípadné prechody medzi nimi.

Stav Operácia: Pacienti môžu prejsť do stavu operácia iba zo stavu stredne ťažkej až ťažkej CD, pričom pravdepodobnosť tohto prechodu v každom cykle je 0,28 % pre všetky terapeutické ramená podľa podania TA456 pre UST [49]. Po chirurgickom zákroku sa predpokladá, že pacienti zostanú v tunelovom stave operácia 8 týždňov, pokiaľ nezomrú. Následne po 8-týždňovom období, pacienti prejdú do jedného zo stavov založených na CDAI podľa pravdepodobností uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Stav Smrť: Pravdepodobnosť úmrtia je daná mortalitou všeobecnej populácie v každom stave.

Tabuľka 15: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára 1 a 2 - Biologická liečba po odpovedi v indukčnej fáze – štandardná dávka aj eskalovaná dávka

| Zdravotný stav, z ktorého pacient vychádza | Pravdepodobnosť prechodu do zdravotného stavu v ďalšom cykle | | |
|--|--|-----------|---------------------------|
| UPA | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |
| UST | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |
| VED IV | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |
| VED SC | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |

Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO]

Tabuľka 16: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára Konvenčná liečba – prechodné obdobie pre vyprchanie prínosu biologickej liečby

| UPA 15 | Pravdepodobnosť prechodu do zdravotného stavu | | |
|-------------------------------------|---|-----------|---------------------------|
| Zdravotný stav | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |

Zdroj: [FE model dodaný DR]

Tabuľka 17: Pravdepodobnosti prechodov medzi CDAI stavmi v rámci scenára Konvenčná liečba

| UPA 15 | Pravdepodobnosť prechodu do zdravotného stavu | | |
|-------------------------------------|---|-----------|---------------------------|
| Zdravotný stav | Remisia | Mierna CD | Stredne ťažká až ťažká CD |
| Remisia (CDAI < 150) | | | |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | | | |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | | | |

Zdroj: [FE model dodaný DR]

Tabuľka 18: Podiel pacientov v stave stredne ťažkej až ťažkej CD na základe stavu odpovedi po indukčnej fáze liečby

| Zdravotný stav | Podiel pacientov, ktorí po odpovedi v indukčnej fáze ostávajú v stave stredne ťažkej až ťažkej CD na biologickej liečbe | Podiel pacientov, ktorí neodpovedali v indukčnej fáze a ostávajú v stave stredne ťažkej až ťažkej CD na konvenčnej liečbe |
|-------------------------------------|---|---|
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | % | % |

Zdroj: [FE model dodaný DR, 49]

Tabuľka 19: Pravdepodobnosť straty účinnosti na biologickej liečbe v stave stredne ťažká až ťažká CD prepočítaná na cyklus - prechod do scenára Konvenčná liečba

| Rameno | Podiel pacientov |
|--------|------------------|
| UPA | % |
| UST | % |
| VED IV | % |
| VED SC | % |

Zdroj [FE model dodaný DR]

Tabuľka 20: Rozdelenie pacientov do zdravotných stavov po operácii

| Zdravotný stav po operácii | Pravdepodobnosť prechodu do zdravotného stavu po operácii |
|-------------------------------------|---|
| Remisia (CDAI < 150) | 0,526 |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | 0,077 |
| Stredne ťažká až ťažká CD (220-600) | 0,064 |
| Operácia | 0,333 |

Zdroj: [FE model dodaný DR,49]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie výsledkov NMA v prípadoch, v ktorých rozdiel v účinnosti UPA vs. komparátor v danom ukazovateli nebol robustne preukázaný (štatisticky významný). V daných prípadoch boli hodnoty komparátorov nastavené na hodnotu intervencie, viac v časti 5.2.3.
- **Neakceptujeme** modelovanie dlhodobého prínosu UPA resp. biologickej liečby v trvaní tri roky a následné vyprchávanie prínosu v trvaní 1 rok, po ktorom všetci pacienti prejdú na CC. Trvanie biologickej liečby a jej prínosu sme nezávisle od veľkosti dávky nastavili na 10 rokov s následným 3-ročným obdobím v scenári vyprchávajúceho prínosu.
 - DR odhaduje dlhodobý prínos biologickej liečby na základe klinických dát z udržiavacej fázy, ktorá trvala 52 týždňov. Z týchto dát odvodzuje pravdepodobnosti prechodov, ktoré sú v dlhodobom horizonte konštantné v čase, čo je spojené s výraznou neistotou. Zrejme z tohto dôvodu DR aplikuje ukončenie liečby po 3 rokoch s následným vyprchaním prínosu po 1 roku, napriek tomu, že pacienti v modeli z biologickej liečby naďalej benefitujú (% je v stave remisie).

- Podľa odborníka osloveného NIHO sa dá predpokladať, že pacienti budú UPA užívať dlhodobo/celoživotne, pokiaľ nestratia odpoveď. Tento predpoklad je zohľadnený v modelovaní indikácie UC, kde pacienti užívajú biologickú liečbu, kým nestratia odpoveď, eventuálne do konca života.
- V odpovedi žiadosť o súčinnosť č. 3 DR dostatočne nevysvetlil rozdiel v modelovaní medzi indikáciami UC a CD. DR uviedol, že zastavenie liečby po troch rokoch bolo aplikované ako alternatívny scenár v NICE hodnotení liečiva risankizumab, čo nepovažujeme za dostatočné vysvetlenie.
- V NICE hodnotení liečiva UST bola liečba v modeli ukončená už po jednom roku udržiavacej fázy, teda reflektovala ročné sledovanie v klinických štúdiách. NICE ERG dané nastavenie zotázňovala, hoci ho nakoniec akceptovala. NICE ERG uviedla, že klinická prax ukazuje liečbu trvajúcu dlhšie ako 1 rok u 90 % britskej populácie s IBD. Ďalej uviedla, že v štúdiu belgickej populácie s CD bola kumulatívna pravdepodobnosť zotrvania na liečbe po 10 rokoch 58,2%. NICE ERG následne vytvorila analýzu scenárov pre 5-ročné, 10-ročné a doživotné zotrvanie na liečbe [49].
- Pri nastavení na doživotné zotrvanie na liečbe je ■■■ % pacientov po 60 rokoch je stále na liečbe, ktorá nestratila účinnosť. V porovnaní s účinnosťou v indikácii UC, kde je na liečbe ■■■ % pacientov po ■■■ rokoch, považujeme takýto prínos klinicky nehodnovný.
- Nastavenie DR sme neakceptovali pre výrazné nejasnosti ohľadom zvoleného zotrvania na liečbe a jeho nedostatočné vysvetlenie zo strany DR. Vzhľadom na scenáre NICE ERG v hodnotení UST, vyjadrenie osloveného odborníka, a tiež nastavenie v indikácii UC sme zotrvanie na biologickú liečbu nastavili na 10 rokov. Navyše sme v ďalších 3 rokoch aplikovali vyprchanie prínosu, teda presun pacientov do scenára liečby „Konvenčná liečba po dosiahnutí odpovede v indukčnej fáze a ukončení biologickú liečby“. Následne po 3 rokoch pacienti prejdú do scenára liečby „Konvenčná liečba po nedosiahnutí odpovede v indukčnej fáze“. Dlhšie zotrvanie v scenári vyprchania prínosu znižuje neistotu spojenú zo skokovitými prechodmi medzi jednotlivými scenármi liečby. Trojročné obdobie vyprchávania prínosu je relatívne často používané v iných hodnoteniach. Nastavenie NIHO oproti základnému scenáru od DR. Nastavenie NIHO oproti základnému scenáru od DR:
 - Zvyšuje ICUR voči UST o 429 €/QALY
 - Znižuje ICUR voči VED IV o 8 329 €/QALY
 - Znižuje ICUR voči VED SC o 7 662 €/QALY
- **Neakceptujeme** rozdelenie pacientov na štandardnej a eskalovanej dávke, údaje sme upravila podľa vstupu slovenského klinického odborníka.
 - DR v základnom scenári použil kombináciu štandardnej a eskalovanej dávky iba pre liečivo UST, ktoré pochádza z hodnotenia NICE pre UST [49]. Dané nastavenie sa však nezhoduje s predloženým modelom dopadu na rozpočet (BIA, v angl. budget impact analysis), kde intervencia a všetky komparátory sú rozdelené na štandardnú vs eskalovanú dávku v pomere ■■■■■. Rozdelenie sa ďalej nezhoduje s nastavením v hodnotení NICE pre UPA [19]. NICE uprednostnil použitie rozdelenia 70 % / 30 % pre UPA, 7,5 % / 92,5 % pre UST a 70 % / 30 % pre VED IV.
 - Odborník oslovený NIHO uviedol, že podľa dostupných informácií z praxe v Českej republike, je väčšina pacientov na eskalovanej vyššej dávke UPA 30mg. Taktiež podľa skúsenosti z jeho praxe v špecializovanom centre pre liečbu IBD je 22 % pacientov v štandardnom režime UST (90 mg každých 12 týždňov), 53 % je v intenzifikovanom režime UST (90 mg každých 8 týždňov) a 25 % je v super-intenzifikovanom režime UST (90 mg SC každé 4 týždne). Na intenzifikovanej liečbe VED je len 8 % pacientov.
 - Nastavenie NIHO je odhadom odvodeným z odpovede jedného odborníka. Preto je spojené s neistotou, do akej miery bude zodpovedať klinickej praxi. NIHO použité nastavenie môže byť potenciálne príliš konzervatívne (viest k nadmernému zvýšeniu ICUR). DR však dostatočne neobhájil nekonzistentnosti v jeho nastavení, pričom spôsob nastavenia výrazne ovplyvňuje ICUR. Na základe konzultácie s odborníkom vnímame vysoké riziko, že predložené nastavenie DR by neadekvátne zlepšovalo výsledok UPA. Preferujeme preto konzervatívnejšie nastavenie. Použitie NIHO nastavenie prináša do modelu pozitívne riziko a čiastočne kompenzuje iné neistoty.
 - Touto zmenou dochádza k zmene účinnosti biologickú liečby podľa príslušných prechodových pravdepodobností pre štandardnú a eskalovanú dávku.
 - Nastavenie NIHO oproti základnému scenáru od DR:
 - Zvyšuje ICUR voči UST o 45 918 €/QALY

- Zvyšuje ICUR voči VED IV o 48 222 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 53 723 €/QALY
- **Akceptujeme s neistotou** použitie usporiadaného probit modelu (ordered probit) pre odvodenie 2-týždňových pravdepodobností prechodu, tiež použitie kalibrácií pre úpravu na výsledky z NMA a použitie 70-dňového intervalu medzi kontrolnými prehliadkami. Interval medzi prehliadkami je v súlade s protokolom štúdie pre udržiavaciu fázu liečby. Ide však zložitejší spôsob odvodenia prechodových pravdepodobností, ktorý sťažuje kontrolu postupu, čo zvyšuje neistotu.
 - **Akceptujeme s neistotou** zvyšné predpoklady vrátane prechodov medzi liečebnými scenármi, prechodov v stave po operácii a prechodov do smrti.
 - DR v dodanom FE rozbere uvádza, že CD je spojená so zvýšeným rizikom úmrtia v porovnaní so všeobecnou populáciou [26]. Rovnaké závery vyplývajú aj z dostupnej odbornej literatúry [10]. Vo FE modeli je však riziko úmrtia pacientov s CD rovnaké ako riziko úmrtia všeobecnej populácie. DR sa pri odôvodnení tohto predpokladu odvolal na hodnotenie NICE TA456 pre komparátor UST, v ktorom ERG uznala predpoklad, že pacienti s CD nemajú v porovnaní so všeobecnou populáciou zvýšené riziko úmrtia [49]. Predpoklad nezvýšenej mortality pacientov s UC bol použitý aj v prípade indikácie UC.
 - V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 DR však bližšie nevysvetlil prečo v prípade stavu Operácia nepoužil predpoklad zvýšenej mortality pacientov ako v indikácii UC.

Tabuľka 21: Diskrepancie v rozdelení pacientov na počiatočnej štandardnej / eskalovanej dávke v udržiavacej fáze liečby

| Zdroj | Rozdelenie pacientov štandardná/eskalovaná dávka | | | |
|------------------------|--|----------------|---------------|-----------------|
| | UPA | UST | VED IV | VED SC |
| FE model CD | | | | |
| BIA CD | | | | |
| FE model UC | | | | |
| TA456 (UST) | N/A | 77%/23% | 100%/0% | N/A |
| TA905 (UPA) | 70%/30% | 7,5%/92,5% | 70%/30% | N/A |
| Nastavenie NIHO | 30%/70% | 22%/78% | 92%/8% | 100%/0%* |

*jedno možné dávkovanie, N/A-nedostupné

Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO, BIA, 19,49]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, vyprchanie prínosu UPA (alebo niektorým z komparátorov) po jednom roku od ukončenia biologickej liečby. Biologická liečba v základnom scenári trvá 3 roky, následne začne vyprchanie prínosu.

Ako je uvedené vyššie, pacienti sa po ukončení biologickej liečby presunú do scenára Konvenčná liečba – prechodné obdobie pre vyprchanie prínosu biologickej liečby, kde sa pacienti presúvajú medzi CDAI stavmi podľa účinnosti z klinických štúdií pre pacientov, ktorým bol podávaný UPA 45 mg v indukčnej fáze, dosiahli odpoveď na konci indukcie a potom boli randomizovaní do ramena s PBO v udržiavacej fáze (U-ENDURE), resp. obdobne pre komparátory.

Po uplynutí jedného roku prejdú všetci pacienti do scenára Konvenčná liečba a do konca horizontu sa presúvajú medzi CDAI stavmi podľa účinnosti z klinických štúdií u pacientov, ktorí v indukčnej fáze neodpovedali na liečbu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR neakceptujeme, model sme upravili.

- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania vyprchania prínosu. Modelovanie skokovitými prechodmi medzi scenármi liečby považujeme za neštandardné. Typicky preferujeme kontinuálnu zmenu prechodových pravdepodobností v scenári s aktívnou liečbou (resp. v iných hodnoteniach v ramene s intervenciou) v jednotlivých cykloch až po dosiahnutie cieľovej zníženej účinnosti – v tomto prípade účinnosť podľa konvenčnej liečby u pacientov bez odpovede v indukčnej fáze (v iných hodnoteniach podľa účinnosti komparátora). Skokovité zmeny v účinnosti považujeme za nepravdepodobné v klinickej praxi.

- **Neakceptujeme** dĺžku obdobia vyprchávania prínosu, nastavili sme ju na tri roky po ukončení biologickej liečby z dôvodu neistoty ohľadom zotrvania na biologickej liečbe a s tým spojeného pretrvania prínosu, viac v stanovisku NIHO vyššie.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR používa vo FE modeli hodnoty utilít vypočítané z údajov dotazníka EQ-5D-5L z post-hoc analýzy klinických skúšaní s UPA, ktoré boli podľa odporúčaní NICE prepočítané na EQ-5D-3L hodnoty. Utility v jednotlivých zdravotných stavoch boli vypočítané regresiou s využitím metódy najmenších štvorcov (ordinary least squares regression, OLS) a sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Uvedené hodnoty utilít sú aplikované na všetky terapeutické ramená. DR predpokladá, že utilita pacientov, ktorý podstupujú operačný zákrok je rovnaká ako utilita pacientov v kombinovanom stave stredne ťažkej až ťažkej CD. V stave Operácia pacienti zotrávajú 8 týždňov a vrátia sa do niektorého z CDAI stavov alebo zomrú.

Dekreментy utilít v dôsledku AE boli prevzaté z hodnotenia NICE pre komparátor UST TA456, v ktorom boli tieto údaje prevzaté z hodnotenia NICE pre VED TA352 (Tabuľka 23). Rovnaké hodnoty disutilít v dôsledku AE boli predložené aj v konaniach komparátorov na Slovensku.

Predložený model má zakomponovanú možnosť použitia disutilít pre zvyšujúci sa vek, ktorá je v základnom scenári od DR vypnutá.

Tabuľka 22: Hodnoty utilít v jednotlivých zdravotných stavoch použité vo FE modeli

| Zdravotný stav | Priemerná hodnota utility |
|---------------------------|---------------------------|
| Remisia | |
| Mierna CD | |
| Stredne ťažká CD | |
| Ťažká CD | |
| Stredne ťažká až ťažká CD | |
| Operácia | |

Zdroj: [FE model dodaný DR]

Tabuľka 23: Dekreментy utilít súvisiace s AE použité vo FE modeli

| Nežiaduca udalosť | Dekreмент utility spojený s nežiaducou udalosťou |
|-------------------------|--|
| Závažná infekcia | -0,520 |
| Tuberkulóza | -0,550 |
| Lymfóm | -0,195 |
| Hypersenzitívna reakcia | -0,110 |
| Kožné reakcie | -0,030 |

Zdroj: [FE model dodaný DR s úpravou NIHO,49]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nezohľadnenie disutilít pre zvyšujúci sa vek. Pre zachovanie konzistentnosti v NIHO hodnoteniach sme funkcionality, ktorá počíta s disutilitou v dôsledku zvyšujúceho sa veku pacientov, v modeli zapli. Po zapnutí funkcionality zapracovanej DR sa však v prvých 86 týždňoch v modeli vyskytuje hodnota vyššia ako 1, ktorá naopak nadhodnocuje v tomto čase výsledok. Tento problém zrejme vznikol nesprávnym stanovením počiatočného veku pre výpočet disutilít, ktorý bol nastavený na vek ■■■ rokov, pričom v modeli bol počiatočný vek pacientov nastavený na ■■■ roku. Model sme upravili podľa NIHO nastavení. Zapracovanie tejto zmeny:
 - Znižuje ICUR voči UST o 124 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 183 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 158 €/QALY
- **Akceptujeme s neistotou** hodnoty utilít pre zdravotné stavy. Po výzve na súčinnosť prostredníctvom e-mailovej konverzácie č. 3 predložil DR dokument s výsledkami z post-hoc analýzy, kde sú zverejnené hodnoty utilít, ktoré boli použité vo FE modeli. V rovnakom dokumente je zverejnená aj tabuľka ktorá zobrazuje mierne odlišné hodnoty utilít z rovnakej populácie s využitím náhodných efektov. Keďže nedokážeme overiť správnosť použitých údajov akceptujeme s neistotou použitie hodnôt utilít

predložených v základnom scenári od DR. Pre informáciu uvádzame, že použitie inej sady hodnôt utilít by v alternatívnom nastavení malo výrazný dopad na ICUR:

- Znižuje ICUR voči UST o 2 952 €/QALY
- Zvyšuje ICUR voči VED IV o 4 754 €/QALY
- Zvyšuje ICUR voči VED SC o 4 113€/QALY

5.2.6. Náklady

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

V základnom scenári predpokladá DR, že maximálna dĺžka trvania liečby UPA alebo komparátorom sú tri roky, po ktorých biologická liečba stráca účinnosť a pacienti prechádzajú na liečbu CC (viac v časti 5.2.4).

V období do explicitného zastavenia biologickej liečby pre všetkých pacientov (tri roky v základnom scenári) k ukončeniu liečby dochádza len v stave stredne ťažkej až ťažkej CD, v ktorej na začiatku udržiavacej fázy [redacted] podiel pacientov. Pacienti môžu v stave stredne ťažkej až ťažkej CD prerušiť liečbu z dôvodu slabej účinnosti liečiva, potrebe operačného zákroku, alebo úmrtia (dané všeobecnou mortalitou slovenskej populácie). Podiely pacientov, ktorí prerušia liečbu z uvedených dôvodov, sú konštantné pre celého trvania liečby (3 roky) (Tabuľka 24). Vzhľadom na nízke podiely sú takmer všetci pacienti na liečbe (najviditeľnejšie v prípade UPA) počas celých troch rokov (Obrázok 7). Mierny nárast pacientov na liečbe na začiatku udržiavacej fázy zobrazený na (Obrázok 7) je spôsobený návratom pacientov na liečbu zo stavu operácia, kde pacienti neužívali UPA alebo biologickú liečbu. Títo pacienti sa vracajú do niektorého zo zdravotných stavov na základe pravdepodobností uvedených v tabuľke vyššie (viď Tabuľka 20), kde sú opätovne liečení UPA alebo biologickou liečbou.

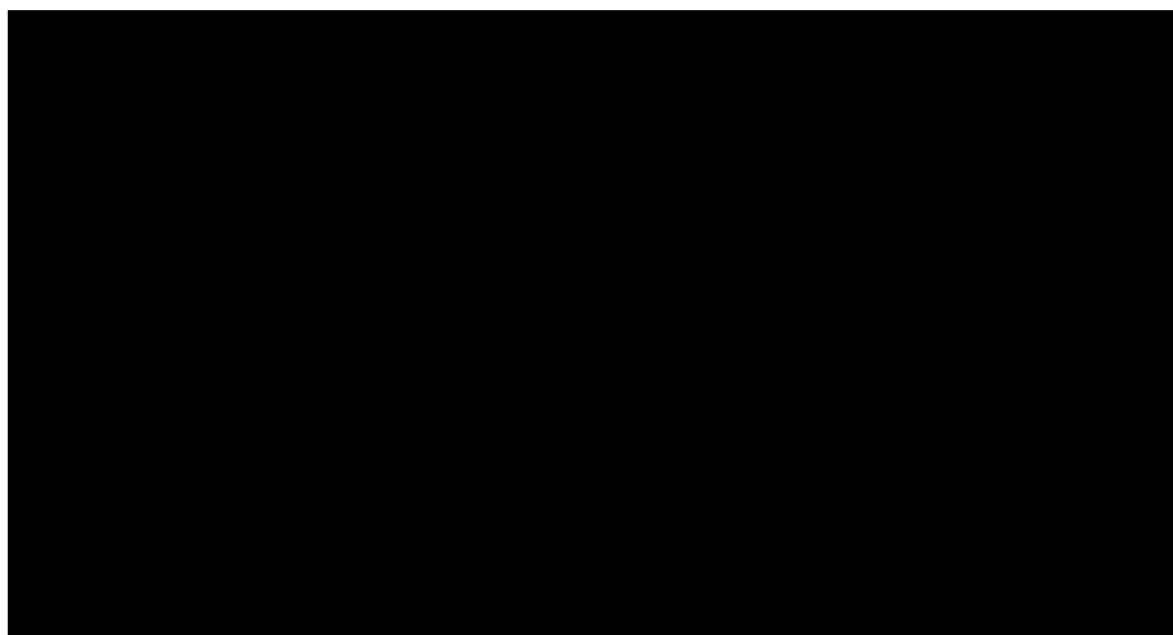
Počas celého trvania biologickej liečby sú v každom cykle započítané náklady na liečbu a jej administráciu.

Tabuľka 24: Pravdepodobnosť prerušenia liečby v jednotlivých ramenách

| Rameno | Pravdepodobnosť prerušenia liečby prepočítaná na cyklus | |
|--------|---|----------|
| | Slabá účinnosť liečiva | Operácia |
| UPA | % | 0,28 % |
| UST | % | 0,28 % |
| VED IV | % | 0,28 % |
| VED SC | % | 0,28 % |

Zdroj [FE model dodaný DR,49]

Obrázok 7: Krivka času na liečbe v závislosti od vybranej intervencie



Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** ukončenie liečby po troch rokoch, v modeli sme nastavili ukončenie liečby po 10 rokoch. Toto nastavenie je v súlade s nastavením modelovania dlhodobého prínosu podľa preferencie NIHO, zdôvodnenie a dopad na výsledok je uvedený v časti 5.2.4.
- **Neakceptujeme** započítavanie nákladov na balenie a administráciu VED IV a VED SC v prvých dvoch cykloch udržiavacej fázy liečby. Podľa SPC je VED v udržiavacej fáze podávaný každých 8 týždňov počnúc 14. týždňom. DR modeluje priemerné náklady na balenia VED a jeho administráciu aj v prvých dvoch cykloch udržiavacej fázy (10. a 12. týždeň). Aj keď sa jedná o priemerné náklady mali by byť započítavané až od 14. týždňa, keďže náklady na indukčnú fázu sú zarátané jednorazovo za obdobie indukčnej fázy. Zpracovanie tejto zmeny:
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 1 653 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 1 894 €/QALY

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia liekov podľa 07/2023 kategorizačného zoznamu.

DR aplikoval štandardnú dávku liečiva u ■■■ pacientov s UPA, VED IV a VED SC (resp. pri VED ide o častejšiu frekvenciu podávania). V prípade UST DR predpokladal ■■■ pacientov na štandardnej a ■■■ pacientov na eskalovanej dávke.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na balenia liekov, upravili sme ich podľa najaktuálnejšej verzie ZKL z 01/2024 [51]. V prípade dohodnutej zľavy na komparátory uzatvorenej prostredníctvom zmluvy o podmienkach úhrady lieku (MEA, v angl. managed entry agreement) sme model pre MZ SR upravili na dohodnuté úhrady. Použité úhrady sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).
- Zároveň poznamenávame, že DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 28x15 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ %, z maximálnej ceny vo verejnej lekární 654 €/balenie odvodené z úradne určenej ceny v ZKL platnom v 01/2024.
- Zpracovanie aktuálnych jednotkových nákladov na balenia liekov:
 - Zvyšuje ICUR voči UST o ■■■ €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 7 285 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 10 571 €/QALY

Tabuľka 25: Nastavenie DR a NIHO v prípade nákladov na balenia liekov

| ÚZP za balenie lieku v základnom scenári DR | | Náklady na balenia liekov podľa NIHO scenára | | Náklady na balenia liekov v danej indikácii podľa MEA | |
|---|---------|---|---------|---|-----|
| Liek (liečivo), balenie | ÚZP | Liek (liečivo), balenie | ÚZP | Liek (liečivo), balenie | ÚZP |
| Rinvoq (upadacitinib) tbl plg 28x15 mg | ■■■ €* | Rinvoq (upadacitinib) tbl plg 28x15 mg | ■■■ €* | Rinvoq (upadacitinib) tbl plg 28x15 mg | ■■■ |
| Stelara (ustekinumab) con inf 1x26 ml/130 mg | 2 369 € | Stelara (ustekinumab) con inf 1x26 ml/130 mg | 2 347 € | Stelara (ustekinumab) con inf 1x26 ml/130 mg | ■■■ |
| Stelara (ustekinumab) sol iru 1x1,0 ml/90 mg | 2 369 € | Stelara (ustekinumab) sol iru 1x1,0 ml/90 mg | 2 347 € | Stelara (ustekinumab) sol iru 1x1,0 ml/90 mg | ■■■ |
| Entyvio (vedolizumab) plc ifc 1x300 mg | 1 516 € | Entyvio (vedolizumab) plc ifc 1x300 mg | 1 419 € | Entyvio (vedolizumab) plc ifc 1x300 mg | ■■■ |
| Entyvio (vedolizumab) sol inj 1x0,68ml/108 mg | 436 € | Entyvio (vedolizumab) sol inj 1x0,68 ml/108mg | 392 € | Entyvio (vedolizumab) sol inj 1x0,68 ml/108mg | ■■■ |

*Suma navrhovaná DR

Zdroj: [51,52]

Náklady na následnú liečbu

Pacienti po strate odpovede v indukčnej fáze, strate účinnosti v udržiavacej fáze alebo po ukončení biologickej liečby prechádzajú na konvenčnú liečbu.

Konvenčná terapia bola v TA352 definovaná ako mix terapií a je založená na správe z Auditu riadiacej skupiny o zápalovom ochorení čriev podľa "Royal College of Physicians" v hodnotení NICE pre UST [49]. Pri percentuálnom

zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu, vychádzal DR z podania VED pre NICE (TA352), ktoré bolo upravené podľa klinickej praxi na Slovensku a použité aj v prípade podania pre UST na Slovensku [53,54].

DR neuvažuje s možnosťou, že pacienti po zlyhaní na UPA, UST alebo VED prejdú na inú biologickú liečbu.

Tabuľka 26: Denné dávkovanie a úhrada jednotlivých liekov tvoriacich mix konvenčnej terapie a podiel pacientov na liečbe

| Liečivo | Denné dávkovanie liečiva | Podiel pacientov liečených v klinickej praxi | Denná úhrada |
|-----------------------|--------------------------|--|--------------|
| Mesalazín | 5x500 mg | 5 % | |
| Sulfasalazín | 4x500 mg | 5 % | |
| Budesonid | 3x3 mg | 6 % | |
| Prednison | 2x20 mg | 19 % | |
| Azatioprin | 1-3 mg | 57 % | |
| Vážený priemer | - | - | |

Zdroj: [FE model dodaný DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme s neistotou. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** nezohľadnenie následnej biologickej liečby, nastavenie však považujeme na klinicky nehodnoverné.
 - Z klinického hľadiska je nepravdepodobné, že by pacient po strate odpovede, resp. ukončení biologickej liečby v druhej línii (hodnotená indikácia) bol do konca života na konvenčnej liečbe. Odborník oslovený NIHO uviedol, že po zlyhaní liečby je pacientovi predpísaná ďalšia biologická liečba. V prípade straty odpovede je indikovaná eskalácia liečby alebo zmena na iné liečivo.
 - DR v odpovedi na výzvu na súčinnosť č. 3 uviedol, že nastavenie je v súlade s inými hodnoteniami NICE v rovnakej indikácii, zároveň nie sú k dispozícii dostatočné dáta o účinnosti v ďalších líniiach liečby.
 - Na rozdiel od indikácie UC nie je v modeli pre CD možnosť zvoliť ďalšie línie biologickej liečby.
- **Akceptujeme s neistotou** zloženie a celkové náklady na CC. Podľa odborníka osloveného NIHO žiaden pacient na biologickej liečbe CD nedostáva v jeho klinickej praxi azatioprin, čo je v rozpore s nastavením DR. Vzhľadom na nízke náklady na lieky považované za CC predpokladáme minimálny vplyv na nákladovú efektivitu.
- **Akceptujeme**, že suma podielov pacientov liečených CC je o niečo menej než 100 %. Úprava na 100% by mala zanedbateľný dopad na ICUR.

Ostatné náklady

DR pri určovaní štruktúry nákladov na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch používa údaje z hodnotenia NICE pre komparátor VED (TA352), ktoré boli použité aj v prípade podania pre UST na Slovensku [53,54]. Tieto náklady DR aktualizoval podľa cien uvedených v Databáze jednotkových nákladov MZ SR z 01/2022 [55].

Pre určenie nákladov na výkony a hospitalizácie z dôvodu operácie a pooperačných komplikácií, a tiež nákladov na výkony a hospitalizácie z dôvodu AE použil DR databázu jednotkových nákladov MZ SR z 01/2022 [55].

Pri určení nákladov na intravenóznú administráciu liečiva v indukčnej fáze DR vychádza z tarifných cien anglickej Národnej zdravotnej služby (z angl. National Health Service, NHS) z roku 2020/2021 [56]. V udržiavacej fáze je suma podania zmenená, pričom sa nám nepodarilo dohľadať zdroj, z ktorého DR pri zapracovaní tejto sumy vychádzal. DR neuvažuje s nákladmi na administráciu pri VED 108 mg - subkutánne podanie.

DR tiež predpokladá, že 50 % pacientov liečených na UPA alebo niektorým z komparátorov, je na súbežnej liečbe CC, podľa zloženia a nacenenia uvedeného vyššie v časti Náklady na následnú liečbu.

Tabuľka 27: Výška nákladov na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch prepočítaná na cyklus

| Zdravotný stav na biologickej liečbe | Náklady |
|--|---------|
| Remisia (CDAI < 150) | € |
| Mierna CD (CDAI 150-220) | € |
| Stredne ťažká až ťažká CD (CDAI 220-600) | € |
| Zdravotný stav bez biologickej liečby | Náklady |
| Remisia (CDAI < 150) | € |
| Mierna CD (CDAI 150-220) | € |
| Stredne ťažká až ťažká CD (CDAI 220-600) | € |

Zdroj: [FE model dodaný DR,54]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie.

- **Neakceptujeme** náklady na hospitalizáciu z dôvodu operácie, v modeli sme ich odstránili. V nákladoch na zdravotnú starostlivosť v jednotlivých zdravotných stavoch sú podľa FER pre liečivo UST započítané aj náklady na operáciu (viď Tabuľka 30 a Tabuľka 33 vo FER UST) [54]. DR v modeli prebral tieto údaje, avšak navyše samostatne modeluje ďalšie náklady na operácie. Takýmto spôsobom dochádza k duplicitnému započítavaniu nákladov na operačný zákrok, ktoré sme v modeli odstránili. Zapracovanie tejto zmeny:
 - Zvyšuje ICUR voči UST o 1 223 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 1 398 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 1 403 €/QALY
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na hospitalizácie z dôvodu komplikácií spojených s operačným zákrokom ako aj z dôvodu AE, aktualizovali sme ich podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR z 01/2022, ktoré sme zároveň zvýšili o nárast základnej sadzby za DRG z roku 2023 [57]. V prípade hospitalizácie z dôvodu vážnej infekcie DR neuvádza DRG kódy. Úhradu, ktorú uvádza pre túto hospitalizáciu sme teda prenásobili koeficientom 1,63, ktorý zodpovedá nárastu základnej sadzby DRG. Pre prehľadnosť uvádzame pôvodné a aktualizované sumy v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 28). Zapracovanie tejto zmeny:
 - Znižuje ICUR voči UST o 1 800 €/QALY
 - Znižuje ICUR voči VED IV o 1 477 €/QALY
 - Znižuje ICUR voči VED SC o 1 485 €/QALY
- **Neakceptujeme** náklady na intravenózne podanie UST a VED v udržiavacej fáze, upravili sme podľa cien uvedených v Databáze jednotkových nákladov MZ SR z 01/2022 [57]. Keďže sa náklady na intravenóznou administráciu v indukčnej fáze liečby zarátavajú jednorazovo, sumu sme v tomto prípade vynásobili priemerným počtom podaní lieku v indukčnej fáze (Tabuľka 29). Zapracovanie tejto zmeny:
 - Zvyšuje ICUR voči UST o 2 717 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED IV o 2 518 €/QALY
 - Zvyšuje ICUR voči VED SC o 2 143 €/QALY
- **Akceptujeme** nezapočítavanie nákladov na subkutánne podanie VED, keďže podľa SPC sú pacienti po zaškolení pacienti schopní aplikovať liečivo samostatne (Tabuľka 29) [30].
- **Akceptujeme** podávanie súbežnej liečby CC 50% u pacientov na biologickej liečbe. Odborník oslovený NIHO uviedol, že približne 50 % pacientov s CD na biologickej liečbe užíva 5-ASA.

Tabuľka 28: Náklady na hospitalizácie podľa DR a po úprave NIHO

| Dôvod hospitalizácie | DRG kód priradený DR | Úhrada podľa DR | Úhrada podľa NIHO |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| Operácia | G12B | 3 174 € | 0 € |
| Komplikácie pri operácii | | | |
| Infekcia rany | T61B | 1 039 € | 1 693 € |
| Obštrukcia čriev | G65Z | 934 € | 1 523 € |
| Vnútrobrušný absces | G70B | 1 359 € | 2,216 € |
| Anastomotický únik | G18A | 6 123 € | 9 984 € |
| Nežiaduca udalosť | | | |
| Závažná infekcia | - | ■ | ■ |
| Tuberkulóza | E76B | 1 936 € | 3 157 € |
| Lymfóm | R61A | 6 610 € | 10717 92 € |
| Hypersenzitívna reakcia | X60Z | 694 € | 1 132 € |
| Kožné reakcie | J68A | 444 € | 724 € |

Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO,57]

Tabuľka 29: Administrácia liečiv - náklady na výkony podľa DR a po úprave NIHO

| Výkon | DRG kód podľa NIHO | Úhrada podľa DR | Úhrada podľa NIHO |
|---|--------------------|-----------------|-------------------|
| Intravenózne podanie UST v indukčnej fáze | 272 | | 21,39 € |
| Intravenózne podanie VED v indukčnej fáze. | 272 | | 21,54 € |
| Intravenózne podanie liečiva v udržiavacej fáze | 272 | | 7,18 € |
| Subkutánne podanie VED | - | 0 € | 0 € |

Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO,57]

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Pre zosúladenie s podaním Rinvoq 54A pre UC, v ktorej nebola korekcia na polovicu cyklu aplikovaná, sme funkcionality, ktorá umožňuje korekciu na polovicu cyklu, vypli aj pre hodnotenie CD. V porovnaní s podaním pre UC, je navyše v podaní pre CD dĺžka cyklu kratšia (2 týždne vs. 4 týždne). Neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu má minimálny dopad na výsledný ICUR, konkrétne:
 - Zvyšuje ICUR o 173 €/QALY vs. UST
 - Znižuje ICUR o 90 €/QALY vs. VED IV
 - Znižuje ICUR o 137 €/QALY vs. VED SC

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že vznikne odpad z nespotrebovaných zvyškov liekov vo forme tabliet v prípade UPA. V prípade komparátorov DR nepredpokladá zdieľanie balenia liekov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- K celkovým nákladom pri UPA sme pripočítali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia. Predpokladáme, že priemerne pacienti nespotrebojú polovicu balenia lieku (za ktorú už vznikla úhrada VZP) a nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú. Pre UPA sme preto k celkovým nákladom pripočítali náklad na polovicu nespotrebovaného balenia lieku. V náklade zohľadňujeme aj diskontáciu. Tento postup je konzistentný s ostatnými NIHO hodnoteniami. Táto úprava má významný dopad na ICUR v porovnaní so základným scenárom, konkrétne:
 - Zvyšuje ICUR o 3 079 €/QALY vs. UST
 - Zvyšuje ICUR o 2 640 €/QALY vs. VED IV
 - Zvyšuje ICUR o 2 660 €/QALY vs. VED SC

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil FE model, ktorý obsahoval jeden zaheslovaný hárok, zaheslovanú možnosť nahliadnuť do zdrojového kódu a tiež uzamknutú možnosť pridávania ďalších hárkov, čím nespĺňal podmienky vo vyhláske 422/2011 Z. z. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 25. novembra 2011 o podrobnostiach FE rozboru lieku § 1 (1) písmeno l). V žiadosti o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej konverzácie sme DR požiadali o dodanie plne odomknutého modelu, ktorý DR poskytol. Model je pri zmenách parametrov účinnosti alebo zmene voľby komparátora potrebné zakaždým kalibrovat', pričom kalibrácia trvá približne 5-30 sekúnd. Overovanie tohto modelu je preto časovo náročnejšie a vzniká neistota, že niektoré nedostatky neboli z časových dôvodov identifikované.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný FE model dodaný DR. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 30).

Tabuľka 30: Výsledky základného scenára predloženého DR

| Výsledky | UPA | UST | VED IV | VED SC |
|---|-----|-------------------|---------------|---------------|
| Roky života (nediskontované) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| QALY | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CDAI zdravotné stavy | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Remisia (CDAI < 150) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Stredne ťažká až ťažká CD (CDAI 220+) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Stav súvisiaci s operáciou | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Operácia | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pooperačný stav | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Dekrement utility spôsobený AE | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Na biologickej liečbe | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Na konvenčnej liečbe | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na lieky a administráciu | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Biologická liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Podanie biologickej liečby | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Konvenčná liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady súvisiace s CDAI zdravotným stavom | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Na biologickej liečbe | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Bez biologickej liečby | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pooperačný stav (bez biologickej liečby) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady súvisiace s operáciou | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Operácia | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Komplikácie pri operácii | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na AE | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Biologická liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Konvenčná liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| UPA vs. | | | | |
| Inkrementálne QALY | - | ■ | ■ | ■ |
| Inkrementálne náklady | - | ■ € | ■ € | ■ € |
| ICUR | - | dominantný | ■ €/QALY | ■ €/QALY |
| Prahová hodnota – násobok * | - | 2 | 2 | 2 |
| Prahová hodnota* | - | 40 377 €/QALY | 40 377 €/QALY | 40 377 €/QALY |

* doplnené NIHO

Zdroj: [FE model dodaný DR, úprava NIHO]

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Úprava počtu týždňov v roku na 52,18 podľa výpočtu 365,25/12.
- Úprava údajov účinnosti z NMA v prípadoch kde výrazne nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel UPA v porovnaní s komparátorom. V prípade nedokázania prínosu boli hodnoty pre komparátor nastavené na úroveň intervencie.
- Úprava zapracovania všeobecnej mortality pre slovenskú populáciu a aktualizácia údajov na rok 2022.
- Úprava času na liečbe UPA alebo komparátorom z 3 na 10 rokov.
- Úprava trvania vyprchávania účinku (z angl. waning effect) z 1 na 3 roky.
- Úprava podielu pacientov začínajúcich udržiavaciu liečbu na štandardnej vs. eskalovanej dávke liečiva.
- Zapnutie a úprava funkcionality, ktorá zohľadňuje distilititu v dôsledku zvyšujúceho sa veku.
- Odstránenie nákladov na balenie a administráciu VED IV a VED SC v prvých dvoch cykloch udržiavacej fázy
- Aktualizácia nákladov za balenia komparátorov podľa ZKL k 01/2024 a MEA.
- Odstránenie dvojitého započítavania nákladov na operáciu.
- Aktualizácia nákladov na hospitalizácie z dôvodu AE a komplikácií pri operácii podľa Databázy jednotkových nákladov.
- Úprava nákladov na intravenózne podanie komparátorov v indukčnej a udržiavacej fáze liečby.
- Korekcia na polovicu cyklu sa neaplikuje.
- Zapracovanie nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia UPA.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu.

Podľa NIHO preferovaného nastavenia ekonomického modelu pri prahovej hodnote 40,4-tisíc € / QALY dosahuje UPA

- █████ € / QALY v porovnaní s UST

V prípade komparátorov VED IV a VED SC došlo v dôsledku zmien NIHO k zvýšeniu inkrementálneho QALY

- u komparátora VED IV z █████ (v základnom scenári DR) na █████ (v nastavení NIHO)
- u komparátora VED SC z █████ (v základnom scenári DR) na █████ (v nastavení NIHO).

V dôsledku nárastu inkrementálneho QALY sa zvýšila prahová hodnota na 60,6-tisíc € / QALY. UPA dosahuje ICUR

- 98 625 € / QALY v porovnaní s VED IV
- 106 290 € / QALY v porovnaní s VED SC

Aby bol UPA nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške █████ € za balenie, čo predstavuje zľavu █████ % oproti navrhovanej úhrade █████ € za balenie a █████ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 654 € za balenie.

Výsledok NIHO môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 31: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky | UPA | UST | VED IV | VED SC |
|---------------------------------------|------|------|--------|--------|
| Roky života (nediskontované) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| QALY | ████ | ████ | ████ | ████ |
| CDAI zdravotné stavy | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Remisia (CDAI < 150) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Mierna CD (150 ≤ CDAI < 220) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Stredne ťažká až ťažká CD (CDAI 220+) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Stav súvisiaci s operáciou | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Operácia | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Pooperačný stav | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Dekrement utility spôsobený AE | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Na biologickej liečbe | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Na konvenčnej liečbe | ████ | ████ | ████ | ████ |

| | | | | |
|---|---|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Náklady | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na lieky a administráciu | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Biologická liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Podanie biologickej liečby | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Konvenčná liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady súvisiace s CDAI zdravotným stavom | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Na biologickej liečbe | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Bez biologickej liečby | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pooperačný stav (bez biologickej liečby) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady súvisiace s operáciou | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Operácia | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Komplikácie pri operácii | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na AE | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Biologická liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Konvenčná liečba | ■ | ■ | ■ | ■ |
| UPA vs. | | | | |
| Inkrementálne QALY | - | ■ | ■ | ■ |
| Inkrementálne náklady | - | ■ | ■ | ■ |
| ICUR | - | ■ €/QALY | 98 625 €/QALY | 106 290 €/QALY |
| Prahová hodnota – násobok * | - | 2 | 3 | 3 |
| Prahová hodnota* | - | 40 377 €/QALY | 60 566 €/QALY | 60 566 €/QALY |

* doplnené NIHO

Zdroj: [FE model dodaný DR , úprava NIHO]

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 32: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani v scenári NIHO pri nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitie kombinovaného zdravotného stavu „Stredne ťažká až ťažká CD“, ktorý je vo FE modeli definovaný CDAI skóre 220-600 je v rozpore s rozdelením do zdravotných stavov podľa CDAI.
- DR používa dáta z jednoročného sledovania štúdie UPA pre extrapoláciu dlhodobého prínosu v časovom horizonte 60 rokov.
- DR v základnom scenári neuvažuje s následnou biologickou liečbou, čo považujeme na klinicky nehodnoverné.

- Po výzve na súčinnosť prostredníctvom e-mailovej konverzácie č. 3 predložil DR dokument s výsledkami z post-hoc analýzy kde sú zverejnené hodnoty utilít, ktoré boli použité vo FE modeli. V rovnakom dokumente je zverejnená aj tabuľka ktorá zobrazuje mierne odlišné hodnoty utilít z rovnakej populácie s využitím náhodných efektov. Keďže nedokážeme overiť správnosť použitých údajov akceptujeme s neistotou použitie hodnôt utilít predložených v základnom scenári od DR.
- DR nezohľadňuje v základnom scenári výsledky predĺženej indukčnej fázy. Výsledky predĺženej indukčnej fázy, neboli hodnotené v predloženej NMA. Údaje o klinickej účinnosti, ktoré používa DR vo FE modeli vychádzajú pre komparátory priamo z jednotlivých klinických štúdií, pričom nemožno overiť štatistickú signifikanciu týchto výsledkov a teda robustnosť použitých údajov.
- DR nezohľadňuje v základnom scenári endoskopické výsledky z predloženej NMA.
- Pre výpočet prechodových pravdepodobností používa DR zložitejší spôsob modelovania (usporiadaný probit model s kalibráciou), ktorý sťažuje kontrolu postupu modelovania.
- Vyprchanie prínosu UPA/biologickej liečby je modelované skokovými prechodmi medzi scenármi liečby po zvolených časoch začiatku a konca obdobia vyprchávania prínosu. Klinicky hodnovernejšie je postupných prechod zo stavu s trvajúcou účinnosťou do stavu straty účinnosti UPA/biologickej liečby.
- DR uvažuje s rovnakou pravdepodobnosťou úmrtia pacientov s CD v porovnaní so všeobecnou populáciou.
- DR nevysvetlil prečo v prípade stavu Operácia nepoužil predpoklad zvýšenej mortality pacientov ako v indikácii UC.
- DR vo FE modeli používa údaje z post-hoc analýz subpopulácii z klinických štúdií s UPA.
- DR uvažuje pravdepodobnosť operačného zákroku podľa dát z anglickej populácie.
- DR používa vo FE modeli údaje o bezpečnosti komparátorov z podania komparátora UST pre NICE TA456 a nie z klinických skúšaní s UPA resp. predloženej NMA.
- Zastúpenie jednotlivých liekov v mixe CC je v rozpore s názorom odborníka.

Zdroje pozitívneho rizika

Modelovanie rozdelenia pacientov na štandardnej a eskalovanej dávke intervencie a komparátorov je odhadom odvodeným z odpovede jedného odborníka. Preto je spojené s neistotou, do akej miery bude zodpovedať klinickej praxi. NIHO použité nastavenie môže byť potenciálne príliš konzervatívne (viest k nadmernému zvýšeniu ICUR). DR však dostatočne neobhájil nekonzistentnosti v jeho nastavení, pričom spôsob nastavenia výrazne ovplyvňuje ICUR. Na základe konzultácie s odborníkom vnímame vysoké riziko, že predložené nastavenie DR by neadekvátne zlepšovalo výsledok UPA. Preferujeme preto konzervatívnejšie nastavenie. Použité NIHO nastavenie prináša do modelu pozitívne riziko a čiastočne kompenzuje iné neistoty.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

| Hodnotenie dopadu na rozpočet | |
|-------------------------------|---|
| Element ID | Výskumná otázka |
| A0023 | Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie? |
| G0007 | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie? |

6.1. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Rinvoq v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
Čistý dopad na rozpočet odhadujeme vo výške [redacted] eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil model dopadu na rozpočet na roky 2024 - 2028, pričom predpokladá zmenu v ZKL k 04/2024. V modeli DR zahŕňa náklady za indukčnú a udržiavaciu fázu pre intervenciu (UPA) a viacero komparátorov (UST, VED IV, VED SC). Model dopadu na rozpočet pracuje s navrhovanou úhradou liečiva UPA 15 mg [redacted] € za 1 balenie s 28 tabletkami.

Počet pacientov vhodných na liečbu UPA podľa DR

DR uviedol počet novoliečených a pokračujúcich pacientov na liečbe UPA rozpočítané na obdobia ako je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 33). DR sa bližšie nevyjadril k výpočtu a zdrojom odhadu novoliečených pacientov. DR tiež neuvádza žiadne odhady ani zdroje k odhadu penetrácie na trh lieku Rinvoq. Novoliečení pacienti ďalej ostávajú v modeli v udržiavacej fáze počas celého trvania modelu.

V žiadosti o súčinnosť č. 3 sme si vyžiadali, aby DR bližšie vysvetlil postup odhadu počtu pacientov aj s odhadom penetrácie na trh. Tiež sme si vyžiadali, aby DR vysvetlil diskrepanciu medzi farmako-ekonomickým modelom, kde sa modeluje čas zotrvania na udržiavacej fáze na maximálne 3 roky. DR nedodal podrobné výpočty a zdroje odhadov. DR uviedol nasledovné:

- Odhad pacientov DR založil na údajoch z odhadov podaní akceptovaných komparátorov (UST, VED). DR neuvádza presný postup, ako tieto dáta použil.
- DR uvádza, že dáta z NCZI z účtu poisťovne o počte pacientov na liečbe CD a spotrebe balení mnohonásobne prevyšujú odhady v podaniach komparátorov.
- DR kvôli nedostupnosti inej perorálnej liečby uvažoval nad [redacted] % iniciálnou penetráciou na trh. DR neuviedol, akú presnú penetráciu na trh počas rokov aplikuje.
- DR konzervatívne predpokladá výrazný pokles pacientov v rokoch 3 – 5 kvôli predpokladanému postupnému vstupu nových liečivých molekúl s výraznou penetráciou na trh.
- DR uviedol, že v modeli nezpracoval zotrvanie na liečbe pre žiadnu z liečob, nakoľko modeloval tzv. „maximalistický scenár“, ktorý zohľadňoval vyššie spotreby balení v NCZI ako bolo odhadované v podaniach pre komparátory.

Tabuľka 33: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia

| | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Novoliečení pacienti | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pacienti z predchádzajúceho obdobia | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pacienti spolu | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

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

Náklady

DR používa výšku nákladov pre komparátory podľa ZKL 07/2023. DR ako komparátory používa režimy UST, VED IV a VED SC.

Dávkovanie

DR zohľadňuje rôzne dávkovanie liečiv v indukčnej fáze a udržiavacej fáze, v udržiavacej fáze zvlášť pre štandardnú dávku a eskalovanú dávku (Tabuľka 34). Pre každú liečbu predpokladá v udržiavacej fáze rozdelenie pacientov na štandardnej dávke ■■■ % a na eskalovanej dávke ■■■ %. V žiadosti o súčinnosť č. 3 sme si vyžiadali vysvetliť diskrepanciou medzi hodnotou použitou vo farmako-ekonomickom modeli a modeli dopadu na rozpočet. DR uviedol, že aplikoval tento predpoklad, aby zamedzil jednosmernému zvýhodňovaniu liečob a tiež aby dopad na rozpočet lepšie zodpovedal vyššej spotrebe z dát NCZI. Tiež uvádza, že tento predpoklad je konzervatívny, nakoľko UPA je v indukčnej fáze lacnejší oproti komparátorom.

Tabuľka 34: Dávkovanie liečiv v modeli

| Liečivo | Indukčná fáza | Udržiavacia fáza – štandardná dávka | Udržiavacia fáza – eskalovaná dávka |
|---------|--|---|--|
| UPA | Dávka 45 mg (3 tabletky) denne počas 12 týždňov | 15 mg (1 tabletky) denne | 30 mg (2 tabletky) denne |
| UST | 3 injekcie 130 mg (priemerná dávka podľa priemernej hmotnosti pacientov, intravenózne podanie) | 90 mg (1 subkutánne podanie) každých 12 týždňov | 90 mg (1 subkutánne podanie) každých 8 týždňov |
| VED IV | 300 mg (1 intravenózne podanie) v 3 rôznych týždňoch | 300 mg (1 intravenózne podanie) každých 8 týždňov | 300 mg (1 intravenózne podanie) každé 4 týždne |
| VED SC | Rovnako ako VED 300 mg | 108 mg (1 subkutánne podanie) každé 2 týždne | - |

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

Rozdelenie komparátorov

DR odhaduje rozdelenie pacientov podľa užívania komparátorov na základe údajov NCZI o spotrebe liekov z účtu poisťenca za rok 2021. Podiel pacientov na danej liečbe uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 35).

Tabuľka 35: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa DR

| Liečivo | Podiel |
|---------------------|--------|
| UST | 57,3 % |
| VED 300 mg (VED IV) | 41,9 % |
| VED 108 mg (VED SC) | 0,7 % |

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

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

NIHO predpokladá najskoršie možné rozšírenie indikačného obmedzenia od 05/2024. Tento predpoklad sme zapracovali aj do základného scenára DR. Zároveň vo výsledku v tabuľke nižšie sú mierne rozdiely voči základnému scenáru DR kvôli tomu, že v základnom scenári DR zaokrúhľuje percentuálne podiely rozdelenia komparátorov na jedno desatinné číslo – použili sme nezaokrúhlené údaje. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 36, Tabuľka 37).

Tabuľka 36: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

| | *2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|---|-------|------|------|------|------|
| počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov spolu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Vedolizumab | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Ustekinumab | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu nahrádzaná liečba | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) - hrubý dopad | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

*Odhadované rozšírenie indikácie 05/2024

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

Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

| | 1 - 12 mesiacov | 13 - 24 mesiacov | 25 - 36 mesiacov |
|---|-----------------|------------------|------------------|
| počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov spolu | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Vedolizumab | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Ustekinumab | ■ | ■ | ■ |
| Spolu nahrádzaná liečba | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) - hrubý dopad | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) | ■ | ■ | ■ |

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie. DR neuviedol dostatočné informácie pre overenie počtu pacientov vhodných na liečbu. Podrobnú diskusiu k odôvodneniam DR uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** odhad počtu pacientov vhodných na liečbu z podaní komparátorov. Komparátory majú širšiu indikáciu, nakoľko sa môžu podávať aj po zlyhaní konvenčnej liečby a teda v 1. línii biologickej liečby. Z tohto dôvodu by mohli byť hodnoty voči DR nadhodnotené. Súhlasíme s DR, že existuje diskrepancia medzi modelovanými dátami z epidemiologických odhadov a dát od NCZI z účtu poistenca. Táto diskrepancia môže byť zapríčinená rôznymi dôvodmi, ako napríklad dvojitém započítavaním pacientov, vyšším podielom pacientov na vyššej dávke, nesprávne odhadnutej penetrácii na trh, vyššími dávkami ako v SPC a iné. Nevidíme dôvod, aby sa pri postupe odvodzovania vhodnej populácie stále nevychádzalo z epidemiologických údajov.
- **Neakceptujeme** odhadovanú iniciálnu ■■■ % penetráciu. Túto penetráciu síce odhaduje aj odborník B (pre obe indikácie), ale preferujeme odhad maximálnej penetrácie 15 %, na základe odhadov NICE.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že výrazne klesne počet pacientov v rokoch 3 – 5 kvôli postupnému vstupu nových liečiv s výraznou penetráciou na trh. Nie je štandardom zapracovať predpoklad poklesu penetrácie zapríčinenou budúcimi liečbami, nakoľko je náročné predpokladať inováciu v liečivách, ako aj trvanie procesu kategorizácie a závery konaní o zaradení nových liečiv do kategorizačného zoznamu.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že pre každú liečbu bude rovnaký podiel pacientov na štandardnej a eskalovanej dávke. Odborník B udáva, že VED má oveľa menší podiel pacientov na vysokej dávke. Pre UPA predpokladá, že väčšina pacientov bude mať vyššiu dávku. Nakoľko nákladová efektívnosť vychádza z predpokladov použitých vo farmako-ekonomickom modeli, tieto predpoklady aplikujeme aj pri odhade dopadu na rozpočet.

Predpoklady výpočtu vhodnej populácie podľa NIHO uvádzame nižšie, resp. v Tabuľka 38.

Výpočet vhodnej populácie podľa NIHO pre rok 2024:

- Prevzali sme počet obyvateľov v rámci dospeljej populácie na Slovensku v roku 2022 z datasetu „*Vekové zloženie obyvateľstva SR podľa pohlavia a veku [om2024rs]*“ uverejnených na portáli DATAcube štatistickým úradom SR [58].
- Túto hodnotu sme pomocou údajov o náraste populácie z roku 2022 a 2023 [59] upravili na odhadovanú hodnotu dospeljej populácie za rok 2024.
- Prevalentnú populáciu sme prepočítali na základe dvoch zdrojov nasledovne:
 - Použili sme hodnotu prevalencie CD na Slovensku v roku 2013 z článku Prokopič et al, 2023 [60].
 - Použili sme hodnotu ročného nárastu prevalencie z článku Caviglia et al., 2023 [61].
 - Výslednú odhadovanú prevalenciu CD v roku 2024 sme vypočítali aplikovaním percentuálneho nárastu na hodnotu prevalencie v roku 2013 do roku 2024.
 - Výslednú veľkosť populácie s CD na Slovensku sme získali vynásobením prevalencie s veľkosťou dospeljej populácie na Slovensku za rok 2024.
- Veľkosť populácie s CD na Slovensku sme prenásobili podielom pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD. Tento podiel sme získali z modelovania dopadu na rozpočet v hodnotení NICE pre liek Rinvoq pre rovnakú diagnózu ako v tomto hodnotení [62].
- Výsledný počet pacientov sme prenásobili podielom pacientov na biologickej liečbe. Tento podiel sme získali z modelovania dopadu na rozpočet v hodnotení NICE pre liek Rinvoq pre rovnakú diagnózu ako v tomto hodnotení [62].
- Výsledný počet pacientov sme prenásobili podielom pacientov, ktorým zlyhá biologická liečba. Tento podiel sme získali z modelovania dopadu na rozpočet v hodnotení NICE pre Rinvoq pre rovnakú diagnózu ako v tomto hodnotení [62].

Penetrácia na trh podľa NIHO:

- Penetráciu na trh sme prebrali podľa podania NICE pre liek Rinvoq v tej istej indikácii ako v tomto hodnotení [62]. Hodnotenie NICE posudzovalo rovnakú indikáciu a ako komparátorov považovalo rovnaké liečby ako na Slovensku, preto tento odhad považujeme za realistický (Tabuľka 39).

Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu UPA podľa NIHO v plávajúcich rokoch:

- Do modelu vstupujú pacienti vhodní na liečbu, títo zahŕňajú prevalentných pacientov z obdobia pred rozšírením IO, aj nových incidentných pacientov. Prevalentní pacienti z obdobia pred rozšírením IO

vstupujú na liečbu postupne podľa penetrácie na trh v rokoch 1 až 3 (po maximálnu penetráciu), a ďalej pokračujú v liečbe podľa zotrvania na liečbe. Zároveň v každom roku od rozšírenia IO vstupujú podľa penetrácie na trh aj noví incidentní pacienti. Preto počet novoliečených pacientov od roku 4 výrazne klesne – keďže vstupujú už len incidentní pacienti.

- Veľkosť populácie vhodnej na liečbu medziročne navyšujeme podľa odhadovaného ročného nárastu z článku Caviglia et al. Nakoľko neuvažujeme nad výraznou zmenou mortality, táto zmena takmer výlučne predstavuje navýšenie počtu incidentných pacientov.
- Postup výpočtu liečených pacientov je v súlade s postupom hodnotenia NICE pre liek Rinvoq pre rovnakú diagnózu ako v tomto hodnotení [62]. Výsledný počet pacientov liečených UPA uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 40).

Neakceptujeme predpoklad, že pacienti ostanú v udržiavacej fáze až do ukončenia modelu. Tento predpoklad nie je v súlade s predpokladom, použitým vo farmako-ekonomickom modeli, kde pacienti po 3 rokoch neostávajú v udržiavacej fáze. Pacienti tiež prestávajú brať liečbu po strate remisie, alebo odpovede na liečbu. Zapracovali sme do modelu krivky zotrvania na liečbe z farmako-ekonomického modelu.

Neakceptujeme odhad dátumu rozšírenia IO k 04/2024. Na základe prerušenia konaní a trvaní hodnotenia predpokladáme najskoršie rozšírenie IO k 05/2024. Tento predpoklad sme zapracovali aj v základnom scenári DR za účelom jednoduchšej porovnateľnosti.

Neakceptujeme výšku úhrady pre komparátory na základe ZKL 07/2023. Počas hodnotenia je dostupná verzia ZKL 01/2024, kde sú aktualizované úhrady pre komparátory. Tieto úhrady sme zapracovali.

Neakceptujeme výšku úhrady za UST. Liek Stelara má s MZ SR dohodnutú neverejnú úhradu na základe MEA zmluvy (z angl. managed entry agreement, zmluva o podmienkach úhrady), ktorú sme zapracovali v časti 5.2.6. Pre zachovanie obchodného tajomstva DR UPA dostal k dispozícii nastavenie modelu BIA s úhradou za liek Stelara podľa ZKL 01/2024.

Neakceptujeme rozdelenie pacientov na štandardnej a eskalovanej dávke [REDACTED] pre všetky lieky. Súhlasíme s DR, že hodnota týchto podielov je neistá, avšak preferujeme používať rovnaké hodnoty ako v modeli, v ktorom sa modeluje nákladová efektívnosť intervencie. V súlade s nastavením NIHO vo FE modeli používame odhad pomerov dávok podľa odborníka osloveného NIHO. Výsledné podiely použité v modeli dopadu na rozpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 41). Ako sa uvádza v časti 5.2.4, toto nastavenie môže byť príliš konzervatívne v rámci hodnotenia nákladovej efektívnosti UPA, avšak preferovali sme ho vzhľadom na iné neistoty vo modelovaní nákladovej efektívnosti.

Akceptujeme použité dávkovanie v indukčnej a udržiavacej fáze pre intervenciu a komparátory.

Neakceptujeme podiel komparátorov na základe údajov NCZI z účtu poistenca o spotrebe z roku 2021. Počas hodnotenia je dostupná novšia verzia pre rok 2022, ktorú sme zapracovali. Použitý podiel komparátorov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 42).

V modeli sme opravili chybu, pri ktorej sa započítavalo v udržiavacej fáze nesprávne balenie UST (v modeli 130 mg v udržiavacej fáze oproti 90 mg podľa SPC).

Tabuľka 38: Výpočet populácie vhodnú na liečbu UPA podľa NIHO

| Riadok | Výpočet | Kritérium pre určenie cieľovej populácie pre liečbu | Podiel | Absolútny počet | Zdroj |
|---------------------------------------|-----------------------------|--|--------|-----------------|------------|
| a | - | Počet obyvateľov - dospelá populácia na Slovensku - 2022 | - | 4 398 522 | [58] |
| | - | Nárast populácie pre rok 2023 | - | 2,7 % | [59] |
| | - | Nárast populácie pre rok 2024 | - | -1,6 % | [59] |
| | $a * (1 + b) * (1 + c)$ | Počet obyvateľov - dospelá populácia na Slovensku - 2024 | - | 4 445 024 | Výpočet |
| b | - | Prevalencia (na 100 000 obyvateľov) v roku 2013 | - | 81 | [60] |
| c | - | Ročný nárast prevalencie | - | 2,56 % | [61] |
| d | $e * (1 + f)^{(2024-2013)}$ | Prevalencia (na 100 000 obyvateľov) v roku 2024 | - | 106 | Výpočet |
| e | $d * g / 100 000$ | Veľkosť populácie s CD pre rok 2024 | - | 4 723 | Výpočet |
| f | $h * \text{podiel}$ | Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou CD | 40 % | 1 889 | [62] |
| g | $i * \text{podiel}$ | Pacienti na biologickej liečbe | 53 % | 1 001 | [62] |
| h | $j * \text{podiel}$ | Pacienti, ktorým zlyhá biologická liečba | 69 % | 691 | [62] |
| Pacienti vhodní na liečbu UPA: | | | | | 691 |

Tabuľka 39: Penetrácia na trh podľa NIHO

| Zdroj | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| NIHO | 5 % | 10 % | 15 % | 15 % | 15 % |

Zdroj: [62]

Tabuľka 40: Pacienti liečení UPA podľa období

| | 1. rok | 2. rok | 3. rok | 4. rok | 5. rok |
|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Celkový počet vhodných pacientov | 691 | 708 | 727 | 745 | 764 |
| Penetrácia na trh | 5% | 10% | 15% | 15% | 15% |
| Počet pacientov, ktorí od vstupu na trh začali liečbu liečivom | 35 | 71 | 109 | 112 | 115 |
| Novoliečení pacienti | 35 | 36 | 38 | 3 | 3 |
| Pacienti z predchádzajúceho obdobia | 0 | 35 | 71 | 109 | 112 |

Zdroj: NIHO

Tabuľka 41: Podiel pacientov s eskalovanou a štandardnou dávkou liečiva v udržiavacej fáze

| | Podiel so štandardnou dávkou-NIHO | Podiel s eskalovanou dávkou -NIHO | Podiel so štandardnou dávkou -DR | Podiel s eskalovanou dávkou -DR |
|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| UPA | 30% | 70% | ■ | ■ |
| UST | 22% | 78% | ■ | ■ |
| VED IV | 92% | 8% | ■ | ■ |
| VED SC | 100 % | 0 % | ■ | ■ |

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

Tabuľka 42: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa NIHO

| Liečivo | Podiel DR | Podiel NIHO |
|---------------------|-----------|-------------|
| UST | 57,3 % | 61,3 % |
| VED 300 mg (VED IV) | 41,9 % | 35,7 % |
| VED 108 mg (VED SC) | 0,7 % | 2,9 % |

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Rinvoq v tretí rok vo výške [REDACTED] eur. Čistý dopad na rozpočet odhadujeme vo výške [REDACTED] eur. Odhad je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 43, Tabuľka 44).

Tabuľka 43: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| počet začínajúcich pacientov | 23 | 36 | 38 | 15 | 3 |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Počet pacientov spolu | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| náklady na Vedolizumab | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| náklady na Ustekinumab | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Spolu nahrádzaná liečba | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade ([REDACTED] €) - hrubý dopad | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Náklady na Rinvoq pri nákladovo efektívnej úhrade ([REDACTED] €) - hrubý dopad | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade ([REDACTED] €) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri nákladovo efektívnej úhrade ([REDACTED] €) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

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

Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

| | 1 - 12 mesiacov | 13 - 24 mesiacov | 25 - 36 mesiacov |
|--|-----------------|------------------|------------------|
| počet začínajúcich pacientov | 35 | 36 | 38 |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov spolu | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Vedolizumab | ■ | ■ | ■ |
| náklady na Ustekinumab | ■ | ■ | ■ |
| Spolu nahrádzaná liečba | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) - hrubý dopad | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Rinvoq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €) - hrubý dopad | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ €) | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad lieku Rinvoq pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €) | ■ | ■ | ■ |

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

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

| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | |
|--|---|
| Element ID | Výskumná otázka |
| G0007 | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie? |
| Etická analýza | |
| F0011 | Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.? |
| F0104 | Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie? |
| F0007 | Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role? |
| F0012 | Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti? |
| H0012 | Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii? |
| Organizačné aspekty technológie | |
| G0001 | Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy? |
| D0023 | Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov? |
| G0009 | Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe? |
| B0004 | Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná? |
| B0008 | Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov? |
| Sociálno-pacientske aspekty technológie | |
| H0100 | Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú? |
| D0017 | Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu? |
| H0201 | Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? |
| D0014 | Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať? |
| D0016 | Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života? |
| H0203 | Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia? |
| C0005 | Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví? |
| F0005 | Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní? |
| Právne aspekty | |
| I0002 | Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie? |
| I0034 | Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie? |
| I0008 | Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch? |

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos liečiva UPA v klinických a endoskopických ukazovateľoch na základe čoho predpokladáme pozitívny vplyv na každodenné fungovanie pacientov a ich blízkych. Pre klinických odborníkov predstavuje liečivo alternatívny mechanizmus účinku potrebný v manažmente pacientov s CD a ďalšiu terapeutickú možnosť. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie UPA. Neboli identifikované žiadne špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Oslovený odborník sa vyjadril, že implementácia liečiva bude prínosom v liečbe CD na Slovensku. UPA predstavuje podľa odborníka zatiaľ jediný JAK inhibítor, ktorý preukázal významnú klinickú účinnosť v liečbe CD v RCTs (U-EXCEED, U-EXCEL a U-ENDURE) a to u biologicky naivných pacientov ako aj u pacientov po zlyhanej predchádzajúcej biologickej liečbe.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie UPA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

UPA je liečivo v tabletovej forme. Administrácia perorálnym spôsobom patrí k výhodám používania UPA, keďže momentálne dostupná biologická liečba je podávaná v špecializovaných centrách pod dohľadom gastroenterológa resp. v prípade s.c. podávania je potrebné zaškolenie pacienta. U pacientov liečených UPA by mal byť monitorovaný absolútny počet neutrofilov, lymfocytov a koncentrácia hemoglobínu pred začiatkom liečby a do 12 týždňov od začatia liečby. Hladiny pečenej enzýmov by mali byť hodnotené pred začiatkom liečby a v rámci rutinných kontrol pacientov. Po 12 týždňoch od začiatku liečby by mali byť odsledované hodnoty lipidov kvôli novej hyperlipidémii [46]. Pacienti by mali byť pravidelne monitorovaní gastroenterológom.

Podľa osloveného odborníka prináša UPA novú alternatívu liečby pacientov s CD, ktoré sú podľa neho v súčasnosti limitované v porovnaní s inými imunitne mediovými ochoreniami.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia DR má UPA indikovať gastroenterológ na jednom z špecifikovaných pracovísk popísaných v tabuľke vyššie (viď Tabuľka 1), čo je v súlade s tvrdeniami osloveného odborníka. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Liečba sa nemá začať u tehotných pacientok a pacientov s celkovým počtom lymfocytov (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l, celkovým počtom neutrofilov (ANC) $< 1 \times 10^9$ buniek/l alebo u pacientov, ktorí majú hladiny hemoglobínu (Hb) < 8 g/dl.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pre Crohn's & Colitis UK sa pacient vyjadril, že výrazný prínos UPA vidí najmä v spôsobe podania hodnoteného liečiva [19].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

V prípade komparátorov je liečba (s výnimkou VED s.c.) podávaná v špecializovaných centrách pre IBD pod dohľadom gastroenterológa. Predpokladáme, že perorálny spôsob podania liečiva UPA minimalizuje nerovnosť prístupu pacientov k liečbe, nakoľko pacienti so zlým prístupom k liečbe nebudú musieť cestovať z dôvodu i.v. podania potrebného liečiva do vzdialených špecializovaných centier.

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

Doposiaľ dostupná biologická liečba CD na Slovensku je podávaná i.v. resp. s.c. v špecializovaných centrách pod dohľadom gastroenterológa. Pacienti tak momentálne musia za liečbou do týchto centier cestovať a v prípade i.v. podania aj absolvovať časovo náročnú liečbu. Vo vybraných prípadoch si pacient po zaškolení gastroenterológom môže aplikovať liečivo s s.c. formou podania doma sám. UPA je administrovaný perorálne vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním aj v domácom prostredí. Práve na základe perorálnej administrácie predpokladáme pozitívny vplyv na každodenný život pacientov kvôli menšej časovej a psychickej záťaži. Okrem toho perorálny

spôsob podania liečiva UPA odbreňuje aj kapacity špecializovaných zdravotníckych zariadení a ich personál. UPA navyše nemusí byť skladovaný pri špecifických podmienkach na rozdiel od momentálne dostupnej biologickej liečby na Slovensku. Podľa patientskej organizácie Crohn's & Colitis UK (CC UK) je okrem spôsobu podania UPA, ktorý umožňuje administráciu liečiva z pohodlia domova, výhodou tiež iný mechanizmus účinku UPA v porovnaní s doposiaľ schválenými liečivami. Rozšírením portfólia možností liečby sa podľa CC UK zvyšuje šanca oddialenia progresie ochorenia a prípadného operačného zákroku [19, str. 262,263].

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali byť pred začiatkom liečby UPA poučení o dávkovaní a bezpečnostných rizikách liečby. Obzvlášť sa to týka skupiny pacientov vo veku viac ako 65 rokov, ktorí môžu mať zvýšené riziko infekcií, problémov so srdcom vrátane srdcového infarktu a niektorých typov nádorových ochorení. Lekár môže dávku UPA zvýšiť alebo znížiť (15 mg/ 30 mg) v závislosti od toho, ako dobre liek účinkuje.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

UPA sa má v požadovanej indikácii podávať iba dospelým pacientom. UPA sa nesmie používať počas tehotenstva a nemá sa používať počas dojčenia. Pacienti so závažnou infekciou, tuberkulózou, či závažnými problémami pečene by nemali používať UPA. Zraniteľnými skupinami sú tiež pacienti vo veku viac ako 65 rokov, pri ktorých bolo pri používaní UPA zaznamenané zvýšené riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (z angl. Major adverse cardiovascular events, MACE), malignít, závažných infekcií a úmrtnosti z akejkoľvek príčiny. Použitie UPA u týchto pacientov je podmienené nedostupnosťou žiadnych vhodných liečebných alternatív. V prípade pacientov nad 65 rokov je v udržiavacej fáze liečby odporúčaná dávka UPA 15 mg. UPA by sa mal podávať pacientom s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari) a pacientom s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze) len ak nie je k dispozícii vhodná liečebná alternatíva.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): Mgr. Nina Královič
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autori: Ing. Milan Piroš
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc., MUDr. Matej Palenčár

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: doc. MUDr. Martin Huorka, CSc
Odborník B: MUDr. Peter Lietava

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piros M., Piovarci I., Grajcarova L., Kralovic N., Kozak D., Palencar M.: Liečivo upadacitinib (Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 54B; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] Huorka M. Crohnova choroba, 2009 Solen: Prehľadové články. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/90322776d7600c16edbaebacd01164b8.pdf>
- [2] Baumgart D, Sandborn W. *Seminar Crohn's Disease.*; 2012. Dostupné z: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2812%2960026-9>
- [3] Pippis EJ, Yacyshyn BR. Clinical and Mechanistic Characteristics of Current JAK Inhibitors in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2020;27(10):1674-1683. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izaa318>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/27/10/1674/6028654>
- [4] Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease. *JAMA.* 2021;325(1):69. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18936>. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9183209/>
- [5] UpToDate; Peppercorn MA. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. 08/2023
- [6] Hlavaty T, Toth J, Koller T, et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: A Slovak case-control study. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1(2):109-119. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640613478011>. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/2050640613478011>
- [7] van der Sloot KWJ, Weersma RK, Alizadeh BZ, Dijkstra G. Identification of Environmental Risk Factors Associated With the Development of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2020;14(12):1662-1671. doi:<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa114>
- [8] Torres J, Caprioli F, Konstantinos HK, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;10(12):1385-1394. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw116>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/12/1385/2707011?login=false>
- [9] Štandardný diagnostický a terapeutický postup: 53. metodický list racionálnej farmakoterapie. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čriev. Dostupné z: <https://www.sgssls.sk/data/publikacie/metodicke-listy/ml-zapaly-creva-2012-final.pdf>
- [10] Follin-Arbelet B, Cvcancarova Småstuen M, Hovde Ø, Jelsness-Jørgensen LP, Moum B. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study). *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;17(4):497-503. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac156>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/4/497/6761119>.
- [11] Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:348-354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>. Dostupné z: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(15\)00787-9/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(15)00787-9/fulltext)
- [12] Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016;11(1):3-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
- [13] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856208/pdf/749.pdf>
- [14] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2019;13(2):144-164K. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/13/2/144/5078195>
- [15] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2018;13(3):273-284. DOI:

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/eccoicc/article/13/3/273/5078200?login=false>.

[16] Koller T, Tóth J, Hlavatý T, Zakuciová M. Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby. *Gastroent. Hepatol.* 2018;72(1):27-40. DOI: 10.14735/amgh201827. Dostupné z: https://www.csgh.info/uploads/pdf/10875_en.pdf

[17] Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2019;14(1):4-22. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479>

[18] Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & Colitis.* 2020;14(2):155-168. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187> <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/2/155/5631809?login=false>

[19] NICE; Committee papers TA905. ID4027. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905/evidence/committee-papers-pdf-13070964781>

[20] Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD, Poylin VY. Surgery in the age of biologics. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(2):77-90. DOI: 10.1093/gastro/goz004. Dostupné z: <https://academic.oup.com/gastro/article/7/2/77/5374843?login=false>

[21] UpToDate; Fleshner PR. Surgical management of Crohn disease. 2023.

[22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Rinvoq. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_sk.pdf

[23] EMA; Informácie o lieku Rinvoq. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>

[24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023-31.10.2023. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

[25] NICE; Technology appraisal guidance [TA905]. Recommendations. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905/chapter/1-Recommendations>

[26] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Rinvoq a jeho prílohy; ID konania 29280. Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29280>

[27] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia SR (rok 2022). Dostupné z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[28] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Stelara 130 mg. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_sk.pdf

[29] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Entyvio 300 mg. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_sk.pdf

[30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Entyvio 108 mg. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_sk.pdf

[31] ClinicalTrials; A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy (NCT03345836). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345836>

[32] ClinicalTrials; A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies (U-EXCEL) (NCT03345849). Dostupné z: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345849>

[33] ClinicalTrials; A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433 (NCT03345823). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345823>

- [34] Clinical Study Protocol M14-431 (U-EXCEED). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy. 2021. Dostupné z: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/36/NCT03345836/Prot_000.pdf
- [35] Clinical Study Protocol M14-433 (U-EXCEL). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy. 2020. Dostupné z: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/49/NCT03345849/Prot_000.pdf
- [36] Obchodné tajomstvo: NMA; AbbVie. RINVOQ CD NMA Induction and Maintenance data v2.0. 2022.
- [37] ClinicalTrials; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI-1). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369329>
- [38] ClinicalTrials; Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (GEMINI II) (NCT00783692). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00783692>
- [39] ClinicalTrials; Study of Vedolizumab in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (GEMINI III) (NCT01224171) Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01224171>
- [40] Watanabe K, Motoya S, Ogata H, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses. *Journal of Gastroenterology*. 2019;55(3):291-306. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00535-019-01647-w>. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-019-01647-w>
- [41] Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous (SC) as Maintenance Therapy in Crohn's Disease (CD) (NCT02611817) Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611817>
- [42] A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (IM-UNITI) ClinicalTrials.gov ID (NCT01369355). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01369355>
- [43] Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(21):1966-1980. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212728>.
- [44] Loftus EV, Ananthakrishnan AN, Lee WJ, et al. Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pharmacoeconomics - Open*. 2023;7(5):823-840. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00419-w>. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-023-00419-w>
- [45] Alvestad L, Jelsness-Jørgensen LP, Goll R, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: a comparison of patients receiving nurse-led versus conventional follow-up care. *BMC Health Services Research*. 2022;22(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08985-1>. Dostupné z: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-08985-1>
- [46] EMA; Assessment report: RINVOQ, EMA/113995/2023. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [47] Supplement to: Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2023;388:1966-80. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212728>.
- [48] NICE; Technology appraisal guidance [TA856]. Committee papers. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/evidence/committee-papers-pdf-11314090333>
- [49] NICE; Technology appraisal guidance [TA456]. Committee papers. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/evidence/committee-papers-pdf-6721968349>

-
- [50] Spoor W. Hospital Episode Statistics (HES) admitted patient care data set 2011-2014. 2015. *Poznámka NIHO: Zdroj uvedený z podaní pre UST, link však nefunguje preto sa údaje nepodarilo overiť.*
- [51] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2024-31.1.2024. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>. *Poznámka NIHO: Úhrady pre UPA a komparátory sa od 10/2023 nemenili.*
- [52] Obchodné tajomstvo: MZ SR - MEA zmluva
- [53] NICE; Technology appraisal guidance [TA352]. Committee papers part 1 and 2. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/documents/crohns-disease-moderate-to-severe-vedolizumab-committee-papers-part-12>; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/documents/crohns-disease-moderate-to-severe-vedolizumab-committee-papers-part-22>
- [54] Farmako-ekonomický rozbor lieku Stelara; ID návrhu: 10308. Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/10308>
- [55] MZ SR; Základné sadzby pre rok 2022. Dostupné z: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2022_v2?id=212
- [56] NHS; NHS Payment by Results tariff 2020/21 - Inflammatory Bowel Disease without Interventions, with CC Score 0 (Kód: FD02H). Dostupné z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/20-21NT_Annex_A_National_tariff_workbook.xlsx
- [57] MZ SR; Základné sadzby pre rok 2023. Dostupné z: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243
- [58] Štatistický úrad SR. DATAcubes [om2024rs]; 2024; použité 01/2024; Dostupné z: https://datacube.statistics.sk/#!/view/sk/VBD_SLOVSTAT/om2024rs/v_om2024rs_00_00_00_sk
- [59] Slovakia Population 1950-2024; Macrotrends; použité v 01/2024; Dostupné z: <https://www.macrotrends.net/countries/ROU/slovakia/population>
- [60] Prokopič M, Gilca-Blanariux G, Lietava P, et al. Barriers in inflammatory bowel disease care in Central and Eastern Europe: a region-specific analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16. DOI:10.1177/17562848231174290
- [61] Caviglia GP, Garrone A, Bertolino C, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. *JCM*. 2023;12(2):641. DOI:10.3390/jcm12020641
- [62] NICE; Resource impact template [TA905]; 2023; použité v 01/2024; Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905/resources>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A:

Liečivo upadacitinib (liek Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.

| | |
|--|---|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. | |
| O Vás | |
| Vaše meno | MUDr. Huorka Martin, CSc. |
| Názov organizácie | Univerzitná nemocnica Bratislava |
| Pracovná pozícia | Lekár |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| Zdravotný problém a opis liečiva | |

| | |
|--|---|
| <p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Index aktivity Crohnovej choroby (CDAI) a/alebo Harvey-Bradshaw Index (HBI), parametre udávané pacientmi 2. <u>CDAI</u> - Odpoveď na liečbu: zníženie o ≥ 70 bodov alebo ≥ 100 bodov V prípade dosiahnutia remisie: < 150 bodov <u>HBI</u> - Odpoveď na liečbu: pokles ≥ 3 body, $\geq 30\%$ alebo $\geq 50\%$ Remisia: < 5 bodov alebo < 4 body - Remisia: stolica vo frekvencii priemerne denne $\leq 2,8$ a priemerné denné skóre bolesti brucha $\leq 1,0$ a obe nie vyššie ako východisková hodnota - rozšírená klinická odpoveď: $\geq 60\%$ pokles priemernej dennej frekvencie stolice a/alebo $\geq 35\%$ zníženie priemerného denného skóre bolesti brucha 3. Upadacitinib predstavuje zatiaľ jediný JAK inhibítor, ktorý preukázal významnú klinickú účinnosť v liečbe CD v randomizovaných klinických skúšaniach (skúšanie U-EXCEED, U-EXCEL a U-Endure) a to u biologicky naivných pacientov ako aj u pacientov po zlyhanej predchádzajúcej biologickej liečbe. Predstavuje tak alternatívny mechanizmus účinku potrebný v manažmente pacientov s CD. Zároveň výsledky NMA analýz preukázali, že upadacitinib v dávke 30mg dosiahol najvyššiu pozíciu biologická liečba CD. (Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2023 Feb;72(2):264-274. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328052. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35907636.) |
| <p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nakoľko neexistujú podrobné registre pacientov, nie je možné odhadnúť exaktné číslo. V reálnej praxi sa však primárna neúčinnosť liečby vyskytuje až u tretiny pacientov a u viac ako 40 % pacientov dochádza po 1 roku k sekundárnej strate odpovede na dostupné terapie (vrátane biologík a imunosupresív). Vzhľadom na preukázanú účinnosť, priaznivú bezpečnosť a jednoduchú formu podania upadacitinibu je možné očakávať rastúci trend pacientov medziročne, ktorý však bude pravdepodobne limitovaný indikačným obmedzením lieku. 2. Na základe platného SPC lieku a v súlade s rozhodnutím EMA platného pre všetky JAK inhibítory (class effect) sa použitie upadacitinibu používať iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy u pacientov: <ul style="list-style-type: none"> - vo veku 65 rokov a starších; - s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (ako sú súčasní fajčiarci alebo boli dlhodobí fajčiarci v minulosti); - s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze). |
| <p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p> | <p>žiadne</p> |

| | |
|---|---|
| <p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi po predošlej biologickej liečbe? 3. Je pacientom v prípade zlyhania jedného z TNF-α inhibítorov, indikovaný druhý (infliximab, adalimumab)? Zvyšuje sa dávka? 4. Ako sú liečení dospelí pacienti so stredne ťažkou aktívnou CD, keďže podľa platného indikačného obmedzenia liečiv infliximab a adalimumab nie sú na túto liečbu indikovaní? 5. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 6. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniah nasledujúcich po hodnotenom liečive)? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostika CD môže byť zložitým procesom, pretože mnohí pacienti majú nešpecifické symptómy, ktoré by mohli naznačovať rôzne stavy vrátane iného IBD, teda UC, ale aj gastrointestinálne infekcie alebo syndróm dráždivého čreva. Kombinácia anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia je zvyčajne prvou fázou každého diagnostického prístupu. Ako doplnujúce vyšetrenie sa využívajú laboratórne testy zamerané na meranie kľúčových biomarkerov zápalu. Laboratórne testy tiež merajú kľúčové biomarkery zápalu vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP), rýchlosti sedimentácie erytrocytov (ESR) a fekálneho kalprotektínu (FCP). Zlatým štandardom diagnostiky CD je endoskopické vyšetrenie – kolonoskopia s intubáciou terminálneho ilea. 2. Intervencia je vždy závislá od konkrétnej situácie a stavu pacienta. Využitie môžu byť všetky lieky kategorizované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej CD v súlade s platnými indikačnými obmedzeniami. 3. Závisí to od konkrétnej situácie a dôvodu zlyhania biologika. V prípade primárneho non-respondera na liečbu TNF-α inhibítorom sa zvyčajne volí liek s iným mechanizmom účinku. V prípade sekundárnej straty odpovede sa na základe monitoringu hladiny anti-TNF protilátok zvyčajne pristupuje k intenzifikácii režimu podávania lieku prípadne zmene spôsobu podávania (infliximab i.v. VS s.c.). Vzhľadom k obmedzenému portfóliu inovatívnych liekov je potrebné maximálne vyťažiť každú indikovanú liečbu. 4. V prípade stredne ťažkej aktívnej CD je prínosné využitie vedolizumabu alebo ustekinumabu. 5. Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby (Gastroent Hepatol 2018; 72(1): 27–40. doi:10.14735/amgh201827) 6. V prípade upadacitinibu ide o prvý JAK inhibítor v liečbe CD, preto zaužívaný algoritmus následnej liečby nie je. |
| <p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p> | <p>Upadacitinib je liek v tabletkovej forme, takže nie je potrebná asistancia pri administrácii.</p> <p>V prípade komparátorov je liečba podávaná v špecializovaných centrách pre IBD pod dohľadom gastroenterológa. Vo vybraných prípadoch, po zaškolení pacienta gastroenterológom, si liek môže pacient doma aplikovať sám.</p> <p>Ustekinumab: V indukčnej fáze sa podáva jednorazová dávka intravenózne po ktorej nasleduje udržiavacia fáza so subkutánnym podávaním (každých 8 týždňov alebo 12 týždňov, podľa klinického posúdenia).</p> <p>Vedolizumab: V indukčnej fáze sa podávajú 3 dávky intravenóznym podaním po ktorej nasleduje udržiavacia fáza s intravenóznym podaním (a 8 týždňov) alebo subkutánnym podávaním (a 2 týždne)</p> |
| Etické a organizačné aspekty | |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> | <p>Pacient, ktorý neodpovedá alebo stratí odpoveď na antiTNF biologiká, vedolizumab aj ustekinumab.</p> |
| <p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich</p> | <p>Implementácia liečiva bude prínosom v liečbe Crohnovej choroby.</p> |

| | |
|--|--|
| tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy. | |
| G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií? | Gastroenterológ po splnení indikačného obmedzenia, ktoré redukuje možnosti liečby uvedené v SPC. |
| Ďalšie problémy | |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? | N/A |
| Hlavná správa | |
| <p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD je deštruktívne ochorenie preto včasná a účinná liečba počas "okna príležitosti", môže spomaliť progresiu ochorenia a zabrániť ďalšiemu poškodeniu čreva, hospitalizáciám, operáciám a invalidite • Upadacitinib prináša novú alternatívu liečby pacientov s CD, ktoré sú v súčasnosti limitované v porovnaní s inými imunitne mediovými ochoreniami • RWE údaje z krajín, v ktorých je upadacitinib využívaný v bežnej klinickej praxi, potvrdzujú výsledky randomizovaných klinických skúšaní a potvrdzujú výrazný klinický prínos lieku s priaznivým bezpečnostným profilom • Limitácia využitia kvôli indikačnému obmedzeniu • Ocenili by sme, aby sme mohli upadacitinib podávať pacientom v zmysle SPC – v 1. línii biologickej liečby | |
| Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! | |

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od žiadnej odbornej organizácie alebo odborníka s konfliktom záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od žiadnej odbornej organizácie alebo odborníka s konfliktom záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od žiadnej z oslovených patientskych organizácií.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva upadacitinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z., jednej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a troch žiadostí o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie č. 1 podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z.

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|---|---|------------------------------|
| Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023 | Dátum odpovede: 01.09.2023 | |
| Doplniť model dopadu na rozpočet. Dňa 7.8.2023 boli na portál kategorizácie do sekcie Iné podania nahraté materiály k predmetnému konaniu. Medzi nimi sa nenachádzal model dopadu na rozpočet. Lehota na rozhodnutie o žiadosti začína plynúť až od riadneho doplnenia žiadosti alebo príloh. | DR dodal model dopadu na rozpočet cez neverejnú časť kategorizačného portálu. | Odpoveď akceptujeme . |

Výzva na opravu č. 1 podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|---|---|------------------------------|
| Dátum zverejnenia výzvy: 05.12.2023 | Dátum odpovede: 22.12.2023 | |
| Držiteľ registrácie (DR) v dodanej sieťovej meta-analýze (z angl. network meta-analysis, NMA) dodal iba naivné porovnanie s relevantným komparátorom ustekinumabom (UST). Takéto porovnanie je metodicky nedostatočné. NIHO preto požaduje doplnenie výsledkov klinickej remisie v udržiavacej fáze liečby z jednotnej siete, ktorá zahŕňa hodnotenú intervenciu a všetky relevantné komparátory. | DR dodal aktualizovanú verziu NMA cez neverejnú časť kategorizačného portálu. | Odpoveď akceptujeme . |

Žiadosť o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej komunikácie č.1

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Dátum poslania výzvy: 29.09.2023 | Dátum odpovede: 04.10.2023 | |
| Predložiť dokument, ktorý obsahuje kompletne znenie sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA). | DR predložil dokument. | Odpoveď akceptujeme . |

Žiadosť o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej komunikácie č.2

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|--|--|------------------------------|
| Dátum poslania výzvy: 01.12.2023 | Dátum odpovede: 13.12.2023 | |
| Dodanie hesla alebo hesiel, ktoré sú potrebné pre úplné odomknutie všetkých funkcionalít a hárkov v modeli nákladovej efektívnosti | DR predložil cez neverejnú časť portálu kategorizácie plne odomknuté modely. | Odpoveď akceptujeme . |

Žiadosť o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej komunikácie č.3

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|--|---|---|
| Dátum poslania výzvy: 10.01.2024 | Dátum odpovede: 17.01.2024 | |
| <p>Odôvodniť dvojité zarátavanie nákladov na operácie vo FE modeli. V prípade nákladov na pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch (CDAI Health State Costs) uvádza DR sumy z FE rozboru lieku Stelara (ustekinumab), ktoré ošetril o inflačný nárast. V danom FE rozbere lieku Stelara sa uvádza, že tieto náklady v sebe zahŕňajú aj operácie. DR však vo FE modeli zohľadňuje náklady na operácie separátne. Existuje vysvetlenie pre tento predpoklad?</p> | <p>Pre nejasnosť odpovede uvádzame presné znenie od DR: „Prebrané údaje boli už opakovane validované údaje, kde vo FEM Stelara boli identicky prebraté z FEM Xeljanz bez adaptácie. Náklady ako vidieť sú v identickej štruktúre preberané aj vo FEM Rinvoq. Keďže náklady na zdravotné stavy boli aktualizované o eleváciu nákladov na zdravotnú starostlivosť, z ktorých absolútna väčšina tvorí zvyšnú zdravotnú starostlivosť, navyše len u troch zdravotných stavov, aby zostala zachovaná proporcionálna nákladov na jednotlivé zdravotné stavy ako už boli validované, ich aktuálne náklady boli aktualizované z východiskovej hodnoty konania komparátora, aby čo najvernejšie prispeli k hodnoteniu nákladov na zdravotné stavy v ich vzájomnom pomere. Metodicky sa zdá byť eventuálna mikroodchýlka akceptovanejšia ako zmena už validovanej proporcionality v nákladoch na zdravotné stavy. Pričom zmena až v krajných hodnotách, a aj to len u jedného zo zdravotných stavov mala navyše len minimálny vplyv na výsledok ICUR, ktorý stále zotrváva s absolútnym prehľadom v pásme nákladovej efektivity. Preto držiteľ považoval uvedené za najpriateľnejší scenár, navyše ak v sumarizácii výsledkov je uvedená položka chir. výkonov zvlášť, na rozdiel od prezentácie výsledkov hodnotenia u komparátora.“</p> | <p>Odpoveď neakceptujeme. Náklady na operáciu sú zahrnuté v nákladoch na jednotlivých zdravotných stavoch (CDAI Health States Costs), ako je to uvedené v zdroji, z ktorého DR čerpá. Dvojité započítavanie nákladov na operáciu sme odstránili z FE modelu.</p> |
| <p>Odôvodniť nekonzistentnosť v prípade podielu pacientov s nízkou vs. vysokou počiatočnou dávkou liečiv v udržiavacej fáze v indikáciách UC a CD a diskrepancie medzi FE modelom a modelom dopadu na rozpočet (budget impact analysis, BIA) v prípade indikácie CD.</p> | <p>DR uviedol odpoveď len v anglickom jazyku. V odpovedi vysvetľuje, aké bolo rozdelenie pacientov na nižšej/vyššej dávke liečiva na základe predchádzajúcich konaní anglickej HTA agentúry NICE. Nevysvetľuje však detailne, prečo v tunajšom podaní nekonzistentne zvolil kombináciu rozdelenia pacientov z jednotlivých podaní NICE.</p> | <p>Odpoveď neakceptujeme. Model sme upravili podľa odpovede odborníka osloveného NIHO. Viac v časti 5.2</p> |
| <p>Odôvodniť použitie kombinovaného zdravotného stavu „stredne ťažká až ťažká CD“ (z angl. moderate to severe CD).</p> | <p>DR sa odvoláva na predošlé žiadosti o kategorizáciu pri ochorení CD na Slovensku, v ktorom boli tieto</p> | <p>Odpoveď akceptujeme s neistotou, ktorá vyplýva zo skutočnosti že zapnutie funkcionality, ktorá umožňuje rozdelenie týchto stavov</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | zdravotné stavy spojené/kombinované. | bola do modelu zapracovaná a po jej zapnutí navyšuje ICUR voči komparátorom. Navyše rozdelenie stavov nemá súvis s navrhovaným IO. Viac v časti 5.2 |
| Odôvodniť nezpracovanie následnej biologickej liečby vo FE modeli | DR uviedol, že nezpracovanie následnej biologickej liečby vo FE modeli je v súlade s minulými hodnoteniami CD v anglickej HTA agentúre NICE. | Odpoveď akceptujeme s neistotou . DR nevysvetlil prečo táto možnosť bola v prípade indikácie UC zapracovaná. Neuvažovanie následnej biologickej liečby je klinicky neplauzibilné. Viac v časti 5.2 |
| Odôvodniť použitie časového intervalu 70 dní pre výpočet prechodových pravdepodobností. | DR uviedol, že 70-dňový interval na posúdenie zdravotného stavu pacientov bol zvolený na základe protokolu štúdie U-ENDURE. | Odpoveď akceptujeme . Viac v časti 5.2. |
| Dodať dokumenty z post-hoc analýz klinických skúšaní s UPA, ktoré DR na viacerých miestach vo FE modeli uvádza ako zdroj. | DR dodal dokumenty prostredníctvom e-mailovej konverzácie. | Odpoveď akceptujeme . Viac v časti 5.2. |
| Odôvodniť, prečo v modeli nebola zahrnutá úprava úmrtnosti pre pacientov po operácii. | DR uviedol, že mortalita pacientov s CD nebola vyššia ako mortalita všeobecnej populácie v súlade s podaním pre UST v hodnotení NICE (TA456). | Odpoveď akceptujeme s neistotou , keďže nie je jasné prečo však DR uvažuje so zvýšenou mortalitou pri pacientoch s UC. Viac v časti 5.2. |
| Doplniť všetky odhady, výpočty a k tomu príslušné zdroje, z ktorých DR vychádzal pri odhade počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Rinvoq v oboch indikáciách, konkrétne počet incidentných pacientov, prevalentných pacientov, pacientov vo výnimkovom režime, odhady o penetrácii na trh, podiely vhodných pacientov na liečbu, trvanie liečby, a iné. Rovnako požadujeme vysvetliť, prečo DR predpokladá výrazný pokles počtu nových pacientov v rokoch 2026 až 2028 v oboch indikáciách. | DR predložil argumentáciu k svojim odhadom. Odvoláva sa na podania pre komparátory na Slovensku, ktoré korigoval keďže DR uvádza, že nezodpovedajú realite. | Odpoveď neakceptujeme . Viac v časti 6. |
| Vysvetliť diskrepancie medzi FE modelom a BIA a to konkrétne rozdielne modelovanie podielu pacientov na vyššej a nižšej dávke liečby a rozdielne modelovanie trvania udržiavacej liečby | DR uviedol, že v prípade BIA použil maximalistický scenár. | Odpoveď neakceptujeme . DR nevysvetlil prečo rovnaký maximalistický scenár nepoužil aj vo FE modeli, ktorý určuje nákladovú efektívnosť posudzovaného liečiva. Model sme upravili. Viac uvádzame v častiach 5.2 a 6. |

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 45: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu predloženej NMA

| | |
|---|------------------------------|
| Study reference | NMA Abbvie 07/2022 [36] |
| RELEVANCE | |
| Is the population relevant? | Yes ¹¹ |
| Are any relevant interventions missing? | No |
| Are any relevant outcomes missing? | Yes ¹² |
| Is the context (settings and circumstances) applicable? | Yes |
| CREDIBILITY | |
| Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis | |
| 1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs? | Yes |
| 2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs? | Yes ¹³ |
| 3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias? | No |
| 4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies? | No |
| 5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network? | Yes |
| 6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results? | Partially ¹⁴ |
| Analysis methods | |
| 7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons) | Yes |
| 8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed? | Not applicable ¹⁵ |
| 9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis? | Not applicable |
| 10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis? | Partially |
| 11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models? | Yes |
| 12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed? | Yes |
| 13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed? | Partially |
| Reporting Quality and Transparency | |
| 14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison? | Yes |
| 15. Are the individual study results reported? | Yes |
| 16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis? | Not applicable ¹² |
| 17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty? | Yes |
| 18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome? | Yes |
| 19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported? | Yes |
| Interpretation of findings | |
| 20. Are the conclusions fair and balanced? | Yes |
| Conflict of interests | |
| 21. Were there any potential conflicts of interest? | Yes ¹⁶ |
| 22. If yes, were steps taken to address these? | No |

¹¹Safety outcomes are reported for ITT population

¹²Health-Related Quality of Life and endoscopic outcomes in maintenance phase

¹³Indirect comparison – open loop

¹⁴Post-hoc analyses were conducted for CDAI 220-450 restriction in U-EXCEED, U-EXCEL and U-ENDURE and endoscopic outcomes

¹⁵Only indirect comparison available

¹⁶Sponsor is Abbvie