

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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

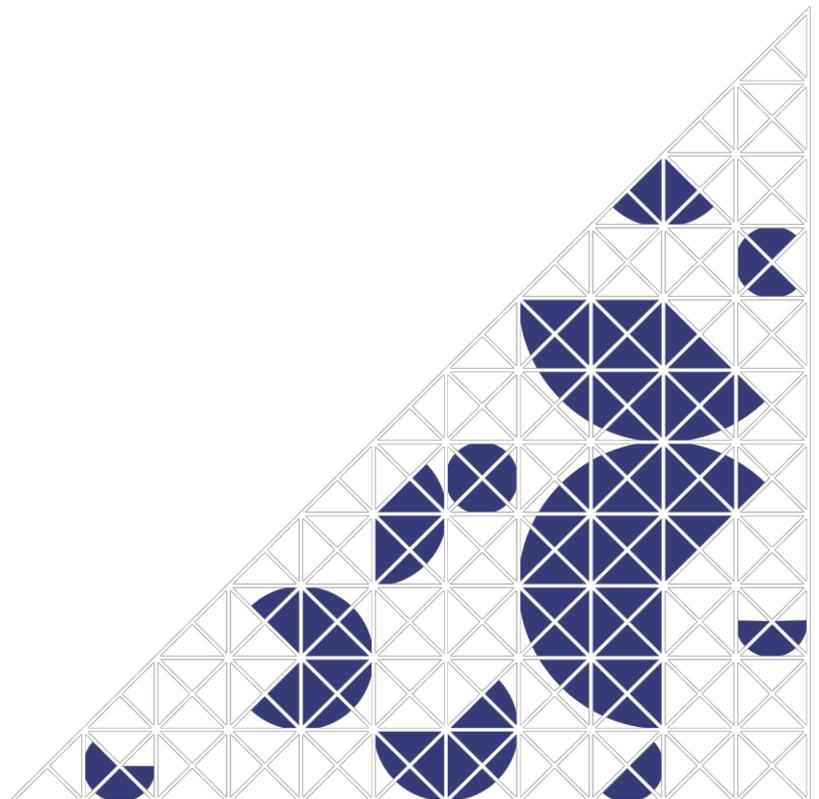
**Číslo žiadosti:**  
29280

**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

<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 54A /2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky .....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	18
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	19
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	22
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	26
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	28
3.6. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	28
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	29
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	29
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	31
3.10. Predpokladaný prínos technológie (B0002) .....	32
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	33
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti .....	33
4.2. Klinická účinnosť .....	34
4.3. Bezpečnosť .....	47
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	51
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	55
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti .....	55
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	56
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	69
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	71
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	73
6.1. Záver o dopade na rozpočet .....	73
6.2. Základný scenár predložený DR .....	73
6.3. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR .....	74
6.4. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	76
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	83

7.1.	Etická analýza .....	83
7.2.	Organizačné aspekty .....	84
7.3.	Sociálno-pacientske aspekty.....	85
7.4.	Právne aspekty.....	86
8.	Zdroje .....	88
9.	Apendix.....	93
9.1.	Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	93
9.2.	Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	93
9.3.	Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	95
9.4.	Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	95
9.5.	Komunikácia s držiteľom registrácie.....	96
9.6.	Validita klinických štúdií .....	99

## Tabuľky

Tabuľka 1:	PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	12
Tabuľka 2:	Truelove a Wittsov index aktivity ulceróznej kolitídy .....	20
Tabuľka 3:	Mayo skóre na hodnotenie aktivity UC.....	20
Tabuľka 4:	Montrealská klasifikácia závažnosti UC .....	21
Tabuľka 5:	Index aktivity UC – UCEIS.....	21
Tabuľka 6:	Počet pacientov s UC liečených komparátormi podľa DR.....	30
Tabuľka 7:	Počet pacientov s UC liečených komparátormi podľa NCZI 2022 .....	30
Tabuľka 8:	Prehľad relevantných klinických štúdií .....	34
Tabuľka 9:	Štúdie s relevantnými komparátormi zahrnuté v NMA dodanej DR.....	36
Tabuľka 10:	Opis populácie v klinických štúdiách UC1 a UC2 .....	39
Tabuľka 11:	Opis patientskej populácie v štúdiách na hodnotenie indukčnej liečby v NMA dodanej DR .....	40
Tabuľka 12:	Opis patientskej populácie v štúdiách na hodnotenie udržiavacej liečby v NMA dodanej DR.....	40
Tabuľka 13:	Dosiahnutie klinickej remisie po 8 týždňoch indukčnej liečby v štúdiách UC1 a UC2 .....	42
Tabuľka 14:	Výsledky klinickej remisie po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe .....	42
Tabuľka 15:	Výsledky klinickej odpovede po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe .....	42
Tabuľka 16:	Výsledky endoskopického zlepšenia po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe .....	43
Tabuľka 17:	Výsledky klinickej remisie po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe .....	44
Tabuľka 18:	Výsledky klinickej odpovede po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe ...	45
Tabuľka 19:	Výsledky endoskopického zlepšenia po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe .....	45
Tabuľka 20:	Výsledky výskytu všetkých AE počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	48
Tabuľka 21:	Výsledky ukončenia indukčnej liečby v dôsledku AE v NMA, v celkovej populácii .....	48
Tabuľka 22:	Výsledky vo výskyte závažných AE počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	48
Tabuľka 23:	Výsledky vo výskyte závažných infekcií počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	49
Tabuľka 24:	Výsledky výskytu všetkých AE počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	50
Tabuľka 25:	Výsledky ukončenia udržiavacej liečby v dôsledku AE v NMA, v celkovej populácii .....	50
Tabuľka 26:	Výskyt závažných AE počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	50
Tabuľka 27:	Výsledky vo výskyte závažných infekcií počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii .....	51
Tabuľka 28:	Pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií počas indukčnej liečby (pravdepodobnosť počas 8 týždňov) .....	58
Tabuľka 29:	Dávkovacie režimy intervencie a komparátorov .....	60
Tabuľka 30:	Pravdepodobnosti zdravotných stavov v základnom scenári DR .....	61
Tabuľka 31:	Prechodové pravdepodobnosti účinnosti v scenári NIHO .....	62

Tabuľka 32: Diskrepancie v rozdelení pacientov na počiatočnej štandardnej / eskalovanej dávke v udržiavacej fáze liečby .....	63
Tabuľka 33: Pravdepodobnosť chirurgických zákrokov a komplikácií v základnom scenári DR .....	64
Tabuľka 34: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli dodanom DR .....	65
Tabuľka 35: Trvanie liečby pre jednotlivé liečivá v týždňoch v základnom scenári DR .....	66
Tabuľka 36: Ostatné náklady v modeli DR .....	68
Tabuľka 37: Výsledky ekonomického modelu, základný scenár DR.....	70
Tabuľka 38: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO.....	71
Tabuľka 39: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	72
Tabuľka 40: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia .....	73
Tabuľka 41: Dávkovanie liečiv v modeli .....	74
Tabuľka 42: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa DR.....	74
Tabuľka 43: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	75
Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	76
Tabuľka 45: Výpočet populácie vhodnú na liečbu UPA podľa NIHO .....	79
Tabuľka 46: Penetrácia na trh podľa NIHO.....	79
Tabuľka 47: Pacienti liečení UPA podľa období .....	79
Tabuľka 48: Odhadované zastúpenie komparátorov podľa NIHO .....	79
Tabuľka 49: Podiel pacientov so štandardnou a eskalovanou dávkou.....	80
Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky .....	81
Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia .....	82
Tabuľka 52: Validita NMA .....	99

## Obrázky

Obrázok 1: Liečba pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC podľa AGA .....	25
Obrázok 2: Dizajn a harmonogram klinických štúdií .....	35
Obrázok 3: Sieť štúdií na porovnanie účinnosti indukčnej liečby v NMA, pacienti s prechádzajúcou biologickou liečbou.....	36
Obrázok 4: Sieť štúdií na porovnanie účinnosti udržiavacej liečby v NMA, pacienti s prechádzajúcou biologickou liečbou.....	37
Obrázok 5: Ukazovatele hodnotené v NMA .....	38
Obrázok 6: Klinická remisia v 52. týždni udržiavacej liečby v štúdiu UC1 .....	43
Obrázok 7: Klinická odpoveď v 52. týždni udržiavacej liečby v štúdiu UC1.....	44
Obrázok 8: Zlepšenia oproti východiskovej hodnote FACIT-F v 2. a 8. týždni indukčnej liečby v štúdiách UC1 a UC2 .....	46
Obrázok 9: Podiel pacientov s MWPC v IBDQ skóre oproti východiskovej hodnote v 2. a 8. týždni indukčnej liečby a v 0. a 52. týždni udržiavacej liečby.....	46
Obrázok 10: Nežiaduce udalosti počas indukčnej fázy liečby v štúdiách UC1 a UC2.....	47
Obrázok 11: Nežiaduce udalosti počas udržiavacej fázy liečby v štúdiu UC1 .....	49
Obrázok 12: Schéma rozhodovacieho stromu pre modelovanie indukčnej fázy liečby .....	56
Obrázok 13: Schéma Markovovho modelu na modelovanie dlhodobej liečby.....	57
Obrázok 14: Podiel pacientov v klinickej odpovedi (remisia + odpoveď bez remisie) – základný scenár DR .....	63

## Použité skratky

5-ASA	5-aminosalicyláty
6-MP	6-merkaptopurín
AE	Nežiaduca udalosť, z angl. Adverse Event
AGA	Americká gastroenterologická asociácia, z angl. American Gastroenterological Association
AS	Ankylozujúca spondylitída
ASUC	Akútna ťažká ulcerózna kolitída, z angl. Acute Severe Ulcerative Colitis
AZA	Azatioprin
bio-IR	Pacient bez odpovede na biologickú liečbu, z angl. Biologic Inadequate Responders

CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Crohnova choroba, z angl. Crohn's Disease
CI	Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CrI	Interval kredibility, z angl. Credible Interval
CRP	C-reaktívny proteín
CT	Konvenčná liečba, z angl. Conventional Therapy
DR	Držiteľ registrácie
EAG	Externá hodnotiaca skupina (pre NICE), z angl. External Assessment Group
ECCO	Európska organizácia Crohbovej choroby a ulceróznej kolitídy, z angl. European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, z angl. European Quality of Life 5 Dimensions
ESGAR	Európska spoločnosť gastrointestinálnej a abdominálnej rádiológie, z angl. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
FACIT-F	Funkčné hodnotenie terapie chronických ochorení-škála únavy, z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue scale
FC	Fekálny kalprotektín, z angl. Faecal Calprotectin
FDA	Americká Správa potravín a liečiv, z angl. Food and Drug Administration
FE	Modelovanie s fixným efektom
FEA	Modelovanie s fixným efektom s úpravou základného rizika modelovania, z angl. Fixed Effects with Baseline-risk Adjustment
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
FMT	Transplantácia fekálneho mikrobiómu, z angl. Faecal Microbiota Transplantation
HR	Pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. Health Technology Assessment
i.v.	Intravenózne podanie
IBD	Zápalové ochorenia čriev, z angl. Inflammatory Bowel Disease
IBDQ	Dotazník pre zápalové ochorenia čriev, z angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-utility Ratio
IFN	Interferón
Ig	Imunoglobulín
IL	Interleukín
IO	Indikačné obmedzenie
IPAA	Ileo-pauč-análna anastomóza
ITT	Populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. Intention to Treat
JAK	Janusova kináza
kg	Kilogram
MACE	Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti, z angl. Major Adverse Cardiovascular Events
MAdCAM-1	Slizničná adresínová bunkovo adhezívna molekula-1, z angl. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
mg	Miligram
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou, z angl. Magnetic Resonance Imaging
MWPC	Významná zmena pre pacienta, z angl. Meaningful Within-Person Change
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
n	Počet
NA	Nedostupné
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence –
NMA	Sieťová meta-analýza, z angl. Network Meta-analysis
non bio-IR	Pacient bez odpovede na nebiologickú liečbu, z angl. Non-Biologic Inadequate Responders

NSAID	Nesteroidné antiflogistiká alebo nesteroidné protizápalové látky, z angl. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs
o.z.	Občianske združenie
OR	Pomer šancí, z angl. Odds Ratio
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
p.o.	Perorálne užívanie
parent.	Parenterálne podanie
PBO	Placebo
PDAI	Index paučítidy, z angl. Pouchitis Disease Activity Index
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-Adjusted Life Year
RBS	Subskóre rektálneho krvácania, z angl. Rectal Bleeding Subscore
RCT	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. Randomized Controlled Trials
RE	Modelovanie s randomizovaným efektom
REA	Modelovanie s randomizovaným efektom s úpravou základného rizika, z angl. Random Effects with Baseline-risk Adjustment
s.c.	Subkutánne podanie
SFS	Subskóre frekvencie stolice
SGS	Slovenská gastroenterologická spoločnosť
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
STAT	Signálne transduktory a aktivátory transkripcie, z angl. Signal Transducers and Activators of Transcription
SUCRA	Plocha pod kumulatívnou krivkou poradia intervencií, z angl. Surface Under the Cumulative Ranking Curve
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNF	Tumor nekrotizujúci faktor
TOF	Tofacitinib
TOF10	Tofacitinib 10 mg p.o.
TOF5	Tofacitinib 5 mg p.o.
TT	Treat-through
UC	Ulcerózna kolitída
UC1	U-ACHIEVE
UC2	U-ACCOMPLISH
UCCIS	UC kolonoskopický index závažnosti, z angl. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity
UCEIS	Endoskopický index závažnosti ulceróznej kolitídy, z angl. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
UPA	Upadacitinib
UPA15	UPA 15 mg jedenkrát denne
UPA30	UPA 30 mg jedenkrát denne
UPA45	UPA 45 mg jedenkrát denne
UST	Ustekinumab
UST6	Ustekinumab 6 mg/kg i.v.
UST90Q12W	Ustekinumab 90 mg s.c. každých 12 týždňov
UST90Q8W	Ustekinumab 90 mg s.c. každých 8 týždňov
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VED	Vedolizumab
VED300	Vedolizumab 300 mg i.v.
VED300Q4W	Vedolizumab 300 mg i.v. každé 4 týždne
VED300Q8W	Vedolizumab 300 mg i.v. každých 8 týždňov
vs.	Verzus
VTE	Venózna tromboembolická udalosť, z angl. Venous Thromboembolic Event
VZP	Verejné zdravotné poistenie
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 Ulceróznou kolitídou po predošlej biologickej liečbe, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) upraví požadovanú výšku úhrady za balenie** na maximálne ■■■ eur, čo zodpovedá zľave ■■■ % oproti požadovanej úhrade ■■■ eur za balenie a zľave ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 654 eur za 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 so strednou 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 požadovanej úhrade ■■■ eur za balenie), ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a z ďalších aspektov znižujúcich validitu predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA).

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Ulcerózna kolitída (UC) je chronické zápalové ochorenie čriev, charakterizované difúznym slizničným zápalom ohraničeným na mukózu rekta a hrubého čreva. Presná príčina ochorenia je doteraz neznáma, predpokladá sa však, že je výsledkom narušenia zdravej rovnováhy mukóznej imunity a enterickej mikrobioty. UC môže vzniknúť v akomkoľvek veku, má však dva vekové vrcholy vzniku medzi 15 až 30 rokmi a následne menší vrchol je aj vo veku 50 až 70 rokov. Priebeh ochorenia je charakterizovaný nárazovou periodicitou s ťažko predvídateľným vznikom relapsu a remisie. UC je chronické ochorenie, jeho priebeh sa môže pohybovať od neaktívneho ochorenia (remisia) po chronické refraktérne ochorenie s potenciálom progresie ochorenia v priebehu času. Medzi najčastejšie klinické príznaky patrí krvavá hnačka, bolesti brucha, nutkanie na stolicu alebo tenezmy. Približne u 20 – 30 % pacientov s UC bude potrebný chirurgický zákrok v priebehu života. Aktívne ochorenie UC vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke má tiež často výrazný dopad na osobný, spoločenský a pracovný život pacienta.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **UPA = upadacitinib**
- Relevantný komparátor:
  - **VED = vedolizumab**, môže byť v udržiavacej fáze podávaný
    - v intravenózne forme (VED i.v. 300 mg)
    - v subkutánnej forme (VED s.c. 108 mg)
  - **TOF = tofacitinib**
  - **UST = ustekinumab**
- Všetky liečivá okrem VED s.c. môžu byť v udržiavacej fáze liečby podávané v štandardnej a eskalovanej dávke. Účinnosť a bezpečnosť bola sledovaná v jednotlivých ukazovateľoch zvlášť pre štandardnú a eskalovanú dávku.

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **UPA preukázal prínos v indukčnej liečbe v porovnaní s VED, TOF a UST. V udržiavacej liečbe preukázal UPA prínos v porovnaní s TOF a UST a nepreukázal prínos v porovnaní s VED.**
  - Účinnosť UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe NMA pre populáciu pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou.
  - **V indukčnej liečbe v klinickej remisii** ■■■ UPA prínos v porovnaní s VED a ■■■ ho v porovnaní s TOF a UST. **V klinickej odpovedi** ■■■ prínos v porovnaní s VED, TOF a UST.
  - **V udržiavacej liečbe v klinickej remisii** ■■■ obe dávky UPA prínos v porovnaní s TOF a UST a ■■■ prínos v porovnaní s VED. **V klinickej odpovedi** ■■■ obe dávky UPA prínos v porovnaní s TOF a UST a ■■■ prínos v porovnaní s VED a TOF.
- V dodanej NMA nebolo vykonané porovnanie **kvality života** pri liečbe UPA a komparátormi.

- **Bezpečnosť** UPA [redacted] v rámci NMA [redacted] s relevantnými komparátormi. Bezpečnosť však nebola v NMA porovnávaná špecificky pre populácie pacientov po predošlej biologickej liečbe, ale v kohortách u pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT), ktorí dostali aspoň jednu dávku UPA.
- **Kvalitu dôkazu** nepriameho porovnania UPA s komparátormi prostredníctvom NMA znižuje heterogenita pacientov v zahrnutých štúdiách, odlišný dizajn štúdií v udržiavacej fáze liečby, odlišná definícia a čas analýzy ukazovateľov.
- Účinnosť UPA v NMA bola odvodená z klinických štúdií U-ACHIEVE (UC1) a U-ACCOMPLISH (UC2), kde bol porovnaný voči placebo (PBO). Boli v nich pozorované prínosy UPA voči PBO.
  - V indukčnej fáze liečby dosiahlo klinickú remisiu, ako primárny ukazovateľ účinku, 26 % (UC1) resp. 33 % (UC2) pacientov.
  - V udržiavacej fáze liečby dosiahlo klinickú remisiu 42 % pacientov na štandardnej dávke UPA 15 mg a 52 % pacientov na eskalovanej dávke UPA 30 mg.
- Podrobné údaje o výsledkoch účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v časti 4.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **UPA pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol UPA:
  - ICUR vo výške [redacted] eur/QALY v porovnaní s VED i.v. (+ [redacted] QALY),
  - prínos QALY v hodnote [redacted] pri nižších nákladoch o [redacted] eur v porovnaní s TOF, teda bol dominantný,
  - ICUR vo výške [redacted] eur/QALY v porovnaní s UST (+ [redacted] QALY).
  - Prahová hodnota v nastavení DR bola 60,6-tisíc eur/QALY. V predložennom 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] eur/QALY voči VED i.v., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
  - [redacted] eur/QALY voči VED s.c., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
  - [redacted] eur/QALY voči TOF, pri prahovej hodnote 40,4-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
  - [redacted] eur/QALY voči UST, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY).

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

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou 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] % voči požadovanej úhrade [redacted] eur), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z neistoty hodnotenia dlhodobého prínosu v 60-ročnom horizonte na základe dát účinnosti po 52 týždňoch, z nízkej validity sieťovej meta-analýzy, z neistoty v použitej kvalite života, či nezahrnutia následnej liečby.

#### **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

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

<sup>1</sup> 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 s UC v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa 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 - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcerózna kolitída (UC) <i>Colitis ulcerosa</i></li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: K-51</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Ulcerative colitis</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.</li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať na Gastroenterologickej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Gastroenterologickom oddelení NOVAMED s.r.o. Banská Bystrica, I. internej klinike LF UP JŠ a FN L. P. Košice, Gastroenterohepatologickom centre THALION, Bratislava, na V. Internej klinike LF UK Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Ružinov, Gastroenterologickom oddelení NZZ KM Management spol. s r.o., Nitra, v Centre pre liečbu IBD, na Gastro I. s.r.o. Prešov, na oddelení gastroenterologickej diagnostiky Internej kliniky Univerzitetnej nemocnice Martin a v gastroenterologickej ambulancii Internej kliniky Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Trenčín, na Gastroenterologickom oddelení Internej kliniky Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok – Fakultná nemocnica, na Hepatologicko – gastroenterologickom a transplantačnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Nemocnica Staré Mesto a v Gastroenterologickom centre IBD centrum s.r.o., Bratislava; na gastroenterologickom oddelení a oddelení digestívnej endoskopie Nemocnice svätého Michala, a.s., Bratislava; v Gastroenterologickom centre Fakultnej nemocnice s poliklinikou Žilina, v Gastroenterologickej ambulancii Gastro LM</li> </ul>
--------------------------------	--

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

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

	<p>s.r.o., Prešov, v Gastroenterologickej ambulancii Cliniq, s.r.o., Bratislava, v Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ).</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p><b>Upadacitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Má mať imunosupresívne účinky a má pôsobiť selektívne, reverzibilne inhibične na Janusovej kinázy (JAK) s preferenciou pre JAK1 alebo JAK1/JAK3. Prozápalové cytokíny JAK sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev, upadacitinib má blokováním JAK zmierňovať prejavy zápalu.</li> <li>• Indukčná dávka 45 mg perorálne (p.o.) raz denne počas 8 týždňov, pri nedosiahnutí adekvátneho terapeutického benefitu môže liečba trvať ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov). Udržiavacia dávka je 30 mg alebo 15 mg p.o. raz denne.</li> </ul> <p>MeSH: upadacitinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>Ustekinumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na prozápalové proteíny IL-12 a IL-23.</li> <li>• Iniciačná dávka je intravenózna (i.v.) infúzia podľa váhy pacienta, približne 6 mg/kg – menej ako 55 kg dávka 260 mg, 55 kg až 85 kg dávka 390 mg a viac ako 85 kg dávka 520 mg. Udržiavacia subkutánna (s.c.) dávka 90 mg v 8. týždni po i.v., následne každých 8 alebo 12 týždňov.</li> </ul> <p><b>Tofacitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunosupresívum a inhibítor JAK.</li> <li>• Iniciačná dávka je 10 mg podávaných formou tablety dvakrát denne počas 8 týždňov, pri nedosiahnutí adekvátneho terapeutického benefitu môže liečba trvať ďalších 8 týždňov (spolu 16 týždňov). Udržiavacia dávka je 5 mg dvakrát denne.</li> </ul> <p><b>Vedolizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonálna protilátka Ig-G, ktorá sa viaže na leukocyty spôsobujúce zápal v hrubom čreve.</li> <li>• Iniciačná dávka sú aspoň 2 i.v. infúzie 300 mg v 0. a 2. a v 6. týždni liečby. Udržiavacia s.c. dávka 108 mg sa podá namiesto ďalšej plánovanej i.v. (v 6. alebo 14. týždni liečby) a následne každé 2 týždne.</li> </ul> <p>MeSH: ustekinumab, tofacitinib, vedolizumab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Ukazovatele sledované v indukčnej a udržiavacej fáze liečby:</p> <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (Overall Survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Klinická odpoveď</b></li> <li>• <b>Endoskopická odpoveď</b></li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez dotazníky EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Ukazovatele sledované v indukčnej a udržiavacej fáze liečby:</p> <p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p>

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
<b>Dizajn štúdií (z angl. Study design)</b>	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	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, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ECCO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií 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 (NICE<sup>5</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu 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?*

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence

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

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

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.9.202 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 21.9.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Boli nájdené tri relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníka. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KJ) a kontrolované vedúcimi (NK, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [niho.sk](https://niho.sk) dňa 31.10.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv 2.11.2023 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti (SGS). Oslovený bol hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) a krajskí odborníci pre gastroenterológiu. Z dôvodu, že sme neobdržali žiadny vstup, sme 15.11.2023 oslovili ďalšie pracoviská zamerané na liečbu pacientov s UC, ktoré boli vyhľadané ručne. Do hodnotenia sa zapojil jeden klinický odborník MUDr. Peter Lietava, ktorého vstup je súčasťou príloh na konci hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 27.9.2023, následne 2.11.2023 im bol zaslaný projektový protokol. Oslovili sme organizáciu Slovak Crohn Club, o.z. a Asociáciu na ochranu práv pacientov SR, o.z. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z kontaktovaných slovenských patientskych organizácií. V hodnotení sme preto použili vstupy od patientskych organizácií Crohn's & Colitis UK a British Society of Gastroenterology, ktoré boli súčasťou hodnotenia lieku Rinvoq v indikácii ulceróznej kolitídy agentúry NICE.

### Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná

v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení 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 neohroziť cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime 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]

Ulcerózna kolitída (z angl. Ulcerative Colitis, UC) je chronické ochorenie zo skupiny zápalových ochorení čriev (z angl. Inflammatory Bowel Disease, IBD) charakterizované difúznym slizničným zápalom ohraničeným na mukózu rekta a hrubého čreva. Asi u 95 % pacientov zápal postihuje rektum, odkiaľ sa môže šíriť proximálne, symetricky, po obvode celého lúmenu a bez prerušenia postihovať časti celého hrubého čreva. Presná príčina ochorenia je doteraz neznáma, predpokladá sa však, že je výsledkom narušenia zdravej rovnováhy mukóznej imunity a enterickej mikrofóry, ktorá sa prejaví v abnormálnej imunitnej odpovedi proti komenzálnym nepatogénnym baktériám. Priebeh ochorenia je charakterizovaný nárazovou periodicitou s ťažko predvídateľným vznikom relapsu a remisie.

Narušenie tesných spojení a mukóznej vrstvy pokrývajúcu epitelovú vrstvu spôsobuje zvýšenú permeabilitu črevného epitelu, čo vedie k zvýšenému vychytávaniu antigénov. Makrofágy a dendritické bunky (bunky vrodenej imunity) sa po rozpoznaní nepatogénnych baktérií (komezálnych mikrofóry) aktivujú, čo vedie k zvýšenej produkcii prozápalových cytokínov. Prozápalové cytokíny, predovšetkým interleukín-6 (IL-6), IL-7, IL-15 a interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), prenášajú signály prostredníctvom dráhy Janusových kináz 1 (JAK1) a podieľajú sa na patogenéze UC [4, 5].

##### Rizikové faktory ochorenia [1, 2, 3, 4]

UC môže vzniknúť v akomkoľvek veku, má však dva vekové vrcholy vzniku. Hlavný vrchol incidencie je medzi 15 až 30 rokmi (v niektorých publikáciách je udávané 20 až 40 rokov) a následne menší vrchol je aj vo veku 50 až 70 rokov. UC sa vyskytuje približne v rovnakej miere u žien ako u mužov, hoci niektoré štúdie naznačujú mierne vyšší výskyt u mužov [1, 4].

Najzávažnejším rizikovým faktorom je prítomnosť diagnózy zápalového ochorenia čriev v blízkej rodine. Asi 5,7 – 15,5 % pacientov má prvostupňového príbuzného s rovnakou diagnózou. Aškenázski židia majú 3 – 5-krát vyšší výskyt UC ako iné etnické skupiny [1, 4].

Incidencia a prevalencia UC je vyššia v rozvinutých krajinách a v mestách, čo naznačuje, že výskyt môže byť ovplyvnený aj environmentálnymi faktormi. Najvyššia incidencia je v Izraeli, vo Veľkej Británii a v Severnej Amerike. Toto môže byť čiastočne vysvetlené zvýšenou prístupnosťou zdravotnej starostlivosti a lepším zdravotným záznamom ale tiež lepšími hygienickými štandardmi, ktoré redukovávajú enterické infekcie v detstve a tým obmedzujú dozrievanie mukózneho imunitného systému. To môže neskôr viesť k neadekvátnym imunitným odpovediam na infekčné mikroorganizmy pri strete v neskoršom veku. Medzi rizikové faktory patria tiež niektoré gastrointestinálne infekcie (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *A. Campylobacter spp.*), ktoré až zdvojnásobujú riziko UC. Predpokladá sa, že infekcie narúšajú zdravý črevný mikrobióm jedinca, čo vedie k zmenám na epiteli, k dysregulácii imunitných funkcií gastrointestinálneho traktu a pretrvávajúcemu zápalu [1, 4].

Aktivita ochorenia sa môže zvýšiť pri ukončení fajčenia. Ak sa ochorenie vyvinie po ukončení fajčenia, pacienti môžu byť ťažšie liečiteľní a symptómy sa môžu pri opätovnom začatí fajčenia zlepšiť [6]. Pri odstránení slepého čreva sa pravdepodobnosť UC znižuje o 69 % [3, 4].

### Závažnosť a symptómy

UC je chronické ochorenie, jeho priebeh sa medzi pacientmi líši a môže sa pohybovať od neaktívneho ochorenia (remisia) po chronické refraktérne ochorenie s potenciálom progresie ochorenia v priebehu času. Medzi najčastejšie klinické príznaky patrí krvavá hnačka, bolesti brucha, nutkanie na stolicu alebo tenezmy. Prítomné môžu byť aj extraintestinálne prejavy, ktoré sa prejavujú na orgánoch alebo orgánových systémoch a predovšetkým postihujú kĺby, kožu, oči alebo krv. Niektoré extraintestinálne prejavy závisia od aktivity ochorenia ako zápaly očných štruktúr (episkleritída, skleritída, uveitída), periférne artropatie, erythema nodosum a pyoderma gangrenosum. Niektoré sú nezávislé od aktivity UC, ako napríklad axiálna artropatia, sakroileitída, ankyloizujúca spondylitída a primárna sklerotizujúca cholangitída. Približne u 20 – 30 % pacientov s UC bude potrebný chirurgický zákrok v priebehu života. U pacientov s diagnózou v nižšom veku je vyššia pravdepodobnosť, že závažnosť ochorenia bude horšia a je u nich vyššia pravdepodobnosť chirurgického zákroku na zvládnutie ochorenia. Pacienti s UC majú tiež zvýšené riziko kolorektálneho karcinómu [1, 3]. Pacienti s UC majú mierne zvýšenú celkovú úmrtnosť (z angl. Overall Survival, OS) v porovnaní so všeobecnou populáciou (HR 1,2; 95 % CI 1,22-1,28). Celková úmrtnosť je najvyššia prvý rok od diagnózy (HR 2,4; 95 % CI 2,3-2,6) a neskôr klesá [6].

Podľa vyjadrenia patientskej organizácie Crohn's & Colitis UK, symptómy UC a ich nepredvídateľnosť môžu mať devastujúci vplyv na všetky aspekty života pacienta. Časté hnačky, bolesti brucha a únava, anémia a extraintestinálne prejavy ako sú bolesti kĺbov, kožné a očné problémy a nežiaduce účinky liekov majú všetky vplyv na schopnosť pacienta pracovať, študovať, socializovať sa a zúčastňovať sa voľnočasových aktivít alebo mať intímne vzťahy. Pre populáciu pacientov so stredne ťažkou a ťažkou UC je ochorenie náročné, často zdrvivúce a škodlivo meniace život [5, str. 289].

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

### Klasifikácia UC

Aktivita ochorenia sa určuje na základe klinického indexu aktivity UC podľa Truelovea a Wittsa a je základnou klasifikáciou pre diagnózu akútnej ťažkej ulceróznej kolitídy (z angl. Acute Severe Ulcerative Colitis, ASUC). Je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 2) [7, 8, 9].

Podľa Európskej organizácie Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy (z angl. European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) by sa endoskopické skóre pri UC malo použiť na štandardizáciu starostlivosti. Podľa ECCO je Mayo Clinic subskóre akceptované a široko používané a UC endoskopický index závažnosti (z angl. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS) a UC kolonoskopický index závažnosti (z angl. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity, UCCIS) sú formálne validované. Index paučitídy (z angl. Pouchitis Disease Activity Index, PDAI) poskytuje štandardnú definíciu aktivitu paučitídy, teda nešpecifického zápalu ileálneho pauču, vytvoreného pri chirurgickej konštrukcii ileo-pauč-análnej anastomózy (IPAA) [9].

Tabuľka 2: Truelove a Wittsov index aktivity ulceróznej kolitídy

Index	Symptómy
<b>Ťažká aktivita</b>	Hnačka: 6 a viac stolíc za deň s prímесou krvi Horúčka: priemerná večerná teplota nad 37,5 °C alebo počas dňa nad 37,6 °C, najmenej počas 2 dní zo 4 Tachykardia: priemerná pulzová frekvencia nad 90 za minútu Anémia: hodnoty hemoglobínu 75 % z normy a menej, stav vyžadujúci transfúziu Sedimentácia červených krviniek: viac ako 30 mm za 1 hodinu
<b>Lahká aktivita</b>	Hnačka: menej ako 4 stolice za deň s malou prímесou krvi Žiadna horúčka Žiadna tachykardia Anémia mierneho stupňa Sedimentácia červených krviniek: pod 30 mm za 1 hodinu
<b>Stredne ťažká aktivita</b>	Prechod medzi ťažkou a miernou aktivitou

Zdroj: [1, 9]

Hodnotenie na základe Truelove a Wittsa je menej praktické pre mierne a stredne závažné formy, preto sa v klinických štúdiách a v praxi najčastejšie používa Mayo skóre (Tabuľka 3) kvôli jednoduchosti alebo Montrealská klasifikácia na určenie rozsahu a závažnosti ochorenia (Tabuľka 4). Parciálne Mayo skóre (niekedy označované ako 3-zložkové Mayo skóre) kombinuje tri neinvazívne zložky Mayo Clinic Index: rektálne krvácanie, frekvenciu stolice a celkové zhodnotenie lekárom, pričom sa vynecháva endoskopické podskóre. Endoskopické určenie závažnosti ochorenia je však validované len Endoskopickým indexom závažnosti ulceratívnej kolitídy UCEIS (Tabuľka 5) [1, 4, 7, 8, 10].

Tabuľka 3: Mayo skóre na hodnotenie aktivity UC

Symptómy		
<b>Frekvencia stolice denne</b>	Norma pre pacienta	0
	o 1 – 2 viac než normálne	1
	o 3 – 4 viac než normálne	2
	o 5 viac než normálne	3
<b>Krvácanie v stolici</b>	Žiadne	0
	Krv v menej ako polovici stolíc	1
	Krv vo viac ako polovici stolíc	2
	Takmer čistá krv	3
<b>Hodnotenie stavu zdravia lekárom</b>	Normálny stav	0
	Ochorenie ľahké	1
	Stredne ťažké	2
	Ťažké	3
<b>Rektostigmoidoskopický nález</b>	Normálny	0
	Erytém/ľahká fragilita	1
	Erózie + fragilita	2
	Ulcerácie + krvácanie	3
Hodnotenie		
Aktivita UC	Mayo skóre	Parciálne Mayo skóre
Remisia	0-3	0-2
Nízka aktivita	4-5	3-4
Stredná aktivita	6-10	5-7
Vysoká aktivita	11-12	8-9

Zdroj: [8, 9]

Tabuľka 4: Montrealská klasifikácia závažnosti UC

	Označenie	Definícia
<b>Závažnosť</b>	S0 – klinická remisia	Bez symptómov
	S1 – mierna UC	Menej ako 4 stolice za deň s malým množstvom krvi (alebo bez krvi) Bez systémových príznakov ochorenia Normálne zápalové markery
	S2 – stredne ťažká UC	4 až 6 stolíc za deň Minimálne systémové príznaky
	S3 – ťažká UC	6 a viac riedkych krvavých stolíc za deň Tachykardia nad 90/min Teplota nad 37,5°C Anémia s hemoglobínom menej ako 105g/l Sedimentácia nad 30 mm/h
<b>Rozsah</b>	E1 – proktitída	Zápal limitovaný na konečník
	E2 – lavostranná; distálna	Lavostranná – zápal limitovaný po ohyb sleziny Distálna – zápal po pečeneňový ohyb
	E3 – pankolitída	Zápal rozšírený do celého hrubého čreva

Zdroj: [4]

Tabuľka 5: Index aktivity UC – UCEIS

Hodnotiace ukazovatele		
<b>1. Symptómy</b>		
<b>Frekvencia stolice denne</b>	Norma pre pacienta	0
	o 1 – 2 viac než normálne	1
	o 3 – 4 viac než normálne	2
	o 5 viac než normálne	3
<b>Krvácanie</b>	Žiadne	0
	Prúžky krvi	1
	Viditeľná krv	2
	Prevažne krv	3
<b>2. Rektosigmoidoskopický nález</b>		
	Normálny	0
	Erytém/lahká fragilita	1
	Erytém + fragilita	2
	Spontánne krvácanie	3
<b>3. Globálny pohľad lekára – stav zdravia/choroby</b>		
	Normálny	0
	Ochorenie ľahké	1
	Stredne ťažké	2
	Ťažké	3
<b>Hodnotenie</b>		
<b>Mierna aktivita 3-5</b>	<b>Stredná aktivita 6-10</b>	<b>Ťažká aktivita viac ako 10</b>
1. symptómy 1-3	1. symptómy 3-6	1. symptómy viac ako 5
2. endoskopia 1	2. endoskopia 1-2	2. endoskopia viac ako 2
3. lekár 1	3. lekár 2	3. lekár 3

Zdroj: [2, 4]

### 3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania

#### Európske odporúčania podľa ECCO-ESGAR (2018) [4, 11]

K diagnóze UC podľa ECCO-ESGAR (z angl. European Crohn's and Colitis Organisation and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology), by mali lekári pristupovať na základe širokej diferenciálnej diagnostiky. Tá by mala zahŕňať zdravotnú a liekovú anamnézu (vrátane antibiotík a nesteroidných protizápalových liekov) a tiež cestovateľskú históriu pacienta [4,11].

Na diagnózu UC by mala byť pacientom spravená biochemická analýza s celkovým krvným obrazom, zápalovými ukazovateľmi (C-reaktívny proteín, CRP), elektrolytmi, vyšetrenie pečeneňových enzýmov a mikrobiologické vyšetrenie stolice. Krvný obraz môže odhaliť trombocytózu, anémiu a leukocytózu. Zvýšené CRP môže korelovať so

závažnosťou Crohnovej choroby (z angl. Crohn's disease, CD) a menej s UC, okrem akútnej kolitídy. Zápalové markery však môžu mať normálne hladiny pri CD aj UC a zvýšené môžu naznačovať aj infekčnú IBD. Najcitlivejší marker črevného zápalu pri IBD je fekálny kalprotektín (z angl. Faecal Calprotectin, FC), ktorého hladiny korelujú s endoskopickými prejavmi aktivity ochorenia [4, 11].

Pri úvodnom vyšetrení by mala byť spravená ileokolonoskopia s minimálne dvoma biopsiami zo zapálenej oblasti, pre zvýšené riziko perforácie čreva sa však neodporúča pri akútnej ťažkej UC. V prípade akútnej UC, môže byť spravené vyšetrenie flexibilnou sigmoidoskopiou na potvrdenie diagnózy. Na základe prítomnosti aspoň troch charakteristických prejavov CD na čreve, ako napr. granulómy, fokálne krypty, iné anatomické abnormality je vylúčená diagnóza UC. Nepravidelné ostrovčeky zápalu sú charakteristické len pri neliečenej UC. Najskorším znakom s najvyššou pravdepodobnosťou indikácie je fokálna alebo difúzna bazálna plazmocytoza, ktorá je prítomná u 38 % pacientov do dvoch týždňov od prvých príznakov. Rádiologické vyšetrenie alebo iné zobrazovacie techniky sa odporúča využiť až v prípade zlyhania potvrdenia diagnózy pomocou endoskopického vyšetrenia [4, 11].

V čase diagnózy je nutné vylúčiť infekcie, ktoré by mohli byť dôvodom hnačiek. Vyšetrenie stolice je potrebné na zistenie prípadnej infekcie *Clostridium difficile*, ktorá má pri UC 3,4-krát väčšiu prevalenciu ako pri CD a 8-krát vyššiu ako u všeobecnej populácie. Infekcia *C. difficile* sa prejavuje veľmi podobnými symptómami ako UC a mala by byť adekvátne liečená, nemala by však vylúčiť diagnózu UC, predovšetkým ak symptómy pretrvávajú aj po liečbe [4, 11].

### **Národné odporúčania Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti (SGS) (2017)**

Slovenské odporúčania racionálnej liečby chronických zápalových ochorení sú z rokov 2002 [12], 2007 [2], z roku 2012 [1] a boli vydané vo forme metodických listov. V nadväznosti na ne boli v roku 2017 publikované Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti na liečbu ulceróznej kolitídy [8]. V tomto odporúčaní SGS definuje štandardné terapeutické postupy pre slovenskú prax. SGS odporúčania diagnostiky vychádzajú z postupov ECCO a navrhujú hodnotenie a monitoring klinickej aktivity UC pomocou Mayo skóre alebo parciálneho Mayo skóre a v prípade akútnej ťažkej kolitídy podľa klasifikácie Truelovea a Wittsa [8].

Klinický odborník potvrdil, že sú dostupné štandardné postupy vypracované Pracovnou skupinou pre liečbu IBD pri SGS.

### **3.2.2. Klinická prax na Slovensku**

Podľa vstupu klinického odborníka sa ochorenie najčastejšie diagnostikuje na základe klinického obrazu a endoskopie. Zlatým štandardom v klinickej praxi na Slovensku má byť ileokolonoskopia s biopsiami.

## **3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)**

Usmernenie pre liečbu UC v Európe publikuje ECCO [13] na Slovensku sú dostupné najnovšie postupy Pracovnej skupiny Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre IBS z roku 2017 [7].

### **3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania**

#### **Nefarmakologický manažment UC**

Základom liečby ulceróznej kolitídy je medikamentózna liečba, každopádne zmeny v stravovaní a životospráve môžu výrazne pomôcť zmierniť ťažkosti a udržať remisiu ochorenia. V mnohých prípadoch je možné dokonca znižovať dávky liekov alebo zmeniť liečbu na menej agresívne lieky.

Hlavné odporúčania podľa gastroenterológov (prof. Hlavatého a Dr. Krajčovičovej) pre úpravy životosprávy pacientov s ulceróznou kolitídou sa týkajú:

- opalovania a zvýšenia príjmu vitamínu D
- pravidelnej fyzickej aktivity
- odbúrania a zvládania stresu
- pestrého, vyváženého stravovania
- vyhýbanie sa chemickým látkam a liekom, ktoré zhoršujú črevný zápal – emulgátory, zahusťovadlá a bieliace látky [14].

### Diétne opatrenia pri UC

Diétne odporúčania na zvládanie symptómov súvisiacich s IBD nie sú často používané v praxi a nie sú ani založené na silných dôkazoch. Viaceré štúdie sa zamerali na zistenie účinnosti udržania remisie vylúčením určitých potravinových skupín, ktoré by mohli byť zodpovedné za navodenie symptómov IBD. Ani vylúčenie mlieka, lepku a mliečnych výrobkov zo stravy [15, 16], ani protizápalová diéta [17] nepreukázali signifikantný prínos v udržaní remisie. Výsledky diéty usmernennej symptómami (vylúčenie potravín, pri ktorých má pacient pocit, že vyvolávajú symptómy) pri aktívnej UC v trvaní 6 týždňov sú nejednoznačné [18]. Všetky tieto štúdie majú nízky stupeň dôkazov aj v dôsledku malých vzoriek pacientov [19, 20].

Slovenské odporúčania podľa prof. Hlavatého a Dr. Krajčovičovej pri UC zahŕňajú vedenie stravovacieho denníka, do ktorého si pacient zaznamená čo kedy konzumuje a príznaky, ktoré sa u neho vyskytujú. Takto môže pacient sám identifikovať potraviny alebo situácie, ktoré mu robia dobre alebo zhoršujú priebeh ochorenia. Základom diéty je dostatočný príjem základných živín (cukry, tuky, bielkoviny), vitamínov, minerálov a stopových prvkov a energeticky bohatá strava. IBD, hlavne v aktívnom štádiu, môžu viesť k nedostatku živín a v dôsledku nechutenstva a hnačiek aj ku chudnutiu [21].

Pri remisii sa diéta nelíši od bežnej stravy a mala by byť pestrá, vyvážená, ľahko stráviteľná a nutrične výživná. Dôležitý je pitný režim a konzumácia menších porcií viackrát za deň. Nie sú vhodné sladkosti a umelé sladidlá, jedlo ktoré nafukuje alebo mastné jedlá [22].

Pri aktívnej UC je nutné dodržanie základných princípov stravovania:

- jesť menšie porcie v častejších intervaloch (5 – 6x denne)
- znížiť množstvo vlákniny v strave (nízkozvyšková diéta)
- nejesť potraviny, ktoré zhoršujú príznaky (dráždivé potraviny)
- vylúčiť nápoje s obsahom kofeínu
- dostatočný pitný režim
- stravovanie v pokojnej atmosfére, bez stresu.

Počas vzplanutia UC je vhodné znížiť množstvo vlákniny v potrave, hlavne vlákniny hrubej, nerozpustnej (nízkozvyšková diéta). Konzumácia jedla bohatého na vlákninu zväčšuje objem stolice a urýchľuje prechod tráveniny črevom, čo prispieva k zhoršeniu hnačky. Čím menej vlákniny pacient zje, tým viac sa odľahčí črevo a spomalí sa črevná pasáž, čo je v aktívnom štádiu ulceróznej kolitídy želaný efekt [23].

### Farmakoterapia UC [11, 24]

Súčasná liečba UC pokročila z liečby symptómov a indukcie klinickej remisie k ďalším cieľom, ako napríklad udržanie remisie bez liečby kortikosteroidmi, prevencia hospitalizácie a chirurgických zákrokov, slizničné hojenie a zlepšenie kvality života a predchádzanie invalidite. Štandardnou liečbou UC je liečba mesalazínom, kortikosteroidmi, imunosupresívami a monoklonálnymi protilátkami proti tumor nekrotizujúcemu faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Úspešnosť liečby je závislá na mnohých faktoroch, ako je použitie správnej liečby na danú indikáciu (indukčná alebo udržiavacia liečba), optimalizácia dávky a maximalizácia adherencie k liečbe. Liečba by mala byť upravená na aktivitu ochorenia (mierna, stredne ťažká a ťažká UC) a rozsahu ochorenia (proktitída, ľavostranná kolitída, pankolitída).

Pojem konvenčná terapia sa používa pre zaužívanú, tradičnú liečbu, ku ktorej patria 5-aminosalicyláty (5-ASA), kortikosteroidy a tiopurínové imunomodulátory. Slúži tiež na odlíšenie od biologickej liečby a liečby pomocou iných malých molekúl s cieľovým účinkom. Tento pojem sa stáva zastaraným s dostupnosťou biologickej a inovatívnej liečby a ich presunom medzi konvenčne využívané postupy, napriek tomu je však stále používaný [13].

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania pre liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC po predošlej konvenčnej alebo biologickej liečbe.

### Európske odporúčania ECCO na vyvolanie remisie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC, ktorí neznášajú alebo majú nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu [13]

- **Preparáty s účinkom proti tumor nekrotizujúcemu faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ):**
  - Infliximab
  - Adalimumab

- Golimumab
- **Vedolizumab**
- **Tofacitinib**
- **Ustekinumab**

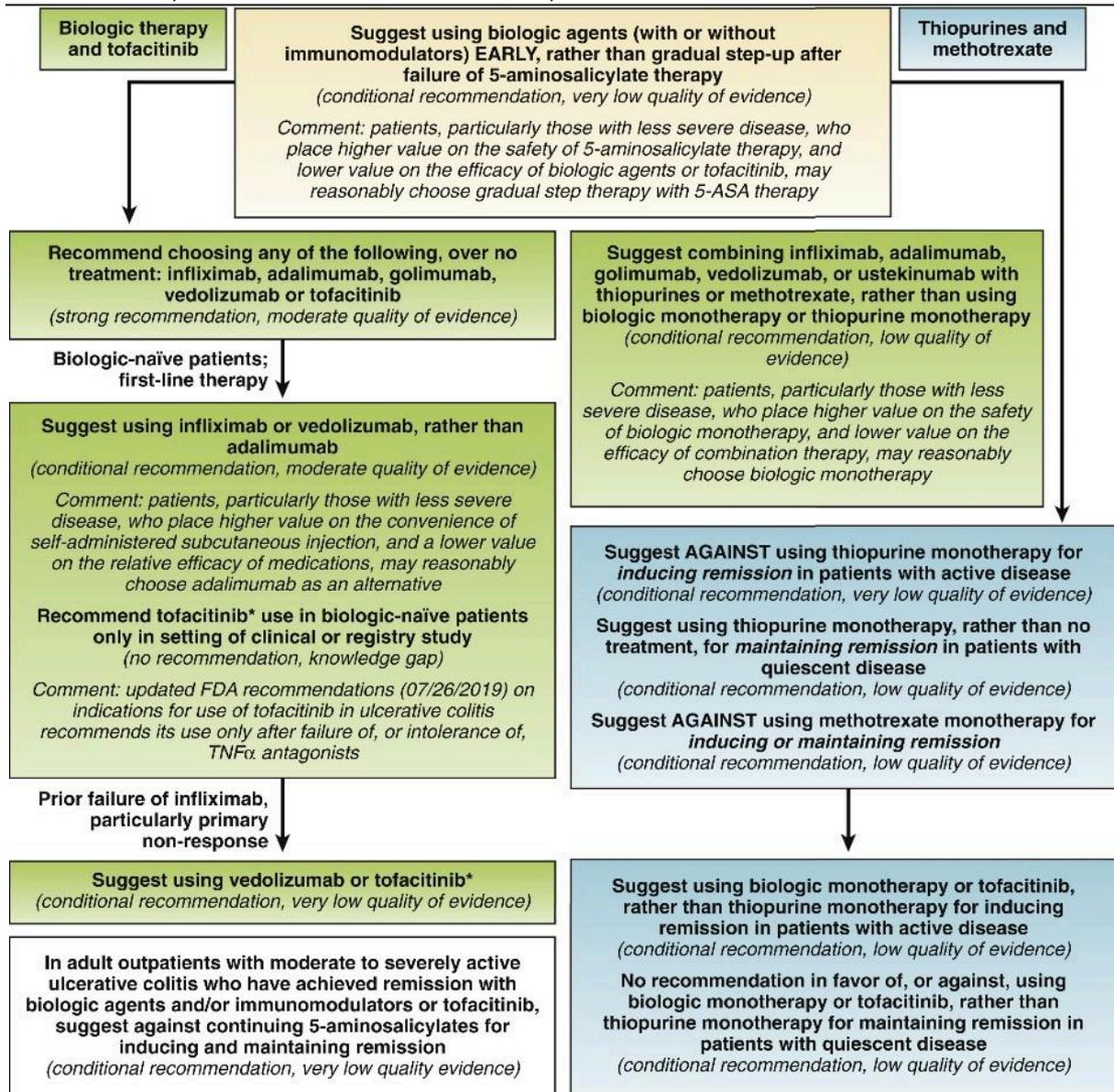
**Európske odporúčania ECCO na udržanie remisie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC [13]:**

- **Preparáty s účinkom proti TNF- $\alpha$** 
  - odporúčané pokračovanie tým istým liekom, ktorý viedol k odpovedi pacienta
- **Vedolizumab**
  - odporúčané pokračovanie vedolizumabom, ak viedol k odpovedi pacienta
  - odporúčané skôr použitie vedolizumabu ako adalimumabu na vyvolanie a udržanie remisie
- **Tofacitinib**
  - odporúčané pokračovanie tofacitinibom, ak viedol k odpovedi pacienta
- **Ustekinumab**
  - odporúčané pokračovanie ustekinumabom, ak viedol k odpovedi pacienta.

Liečivá na udržanie remisie majú okrem klinických benefitov aj nevýhody medzi ktoré pri dlhodobom užívaní patria okrem vysokej ceny aj zvýšené riziko infekcií a prípadný rozvoj malignít. Vysadenie liečby má nižšie riziko relapsu pri dosiahnutí dlhodobej a hlbokoj klinickej a endoskopickej remisie pacientov, ale mal by sa zväžiť prínos ukončenia liečby [25].

Manažment pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC podľa Americkej gastroenterologickej asociácie (z angl. American Gastroenterological Association, AGA) je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 1). Po nedostatočnej odpovedi na biologickú liečbu infliximabom v prvej línii liečby sa podľa AGA odporúča vedolizumab alebo tofacitinib. Odporúčanie AGA nezahŕňa liečbu UPA, nakoľko k schváleniu UPA americkou Správou potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Administration, FDA) na liečbu UC došlo neskôr, až 03/2022 [26].

Obrázok 1: Liečba pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC podľa AGA



\*Tofacitinib dose = 10mg BID for 8 weeks for induction, followed by 5mg BID for maintenance

Zdroj: [27]

Medzi experimentálne terapeutické postupy pri UC patrí aj transplantácia fekálneho mikrobiómu (z angl. Faecal Microbiota Transplantation, FMT). Postup a vyhodnotenie úspešnosti FMT v navodení remisie UC si vyžaduje ďalšie klinické štúdie, ale úspešnosť FMT podľa doterajších výsledkov závisí od štádia a rozsahu ochorenia pacienta [28].

### Chirurgická liečba UC [4, 29]

Hoci je základom liečby UC farmakoterapia, približne u 20 – 30 % pacientov je potrebná chirurgická intervencia. ASUC a na liečbu nereagujúca UC predstavujú hlavné indikácie na naliehavú chirurgickú intervenciu. Ochorenie nereagujúce na liečbu, strata účinnosti alebo jej neznášanie, prípadne dysplázia alebo kolorektálny karcinóm sú hlavnou príčinou elektívneho zákroku.

V prípade semielektívneho chirurgického zákroku sa uprednostňuje postup v etapách, vrátane subtotalnej kolektómie s ileostómiou počas prvej operácie, po ktorej nasleduje konštrukcia ileo-pauč-análnej anastomózy (IPAA) a potom posledná operácia s uzavretím ileostomy. Tento štandardný trojkrovový prístup môže byť nahradený modifikovaným dvojkrovovým prístupom, začínajúci subtotalnou kolektómiou, po ktorej nasleduje konštrukcia pauču bez dočasnej stomy, čím sa vyhne tretej operácii.

## Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti z roku 2017

Postup liečby pacientov na Slovensku je opísaný podľa rozsahu ochorenia [8]:

Liečba proktitídy – u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu aminosalicylátmi, topickými kortikosteroidmi alebo pri ich kontraindikácii je indikovaná liečba celkovými kortikosteroidmi, tiopurinmi alebo biologická liečba niektorým z registrovaných preparátov anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab) alebo vedolizumabom.

1. Liečba ľavostrannej a extenzívnej kolitídy
  - Indukčná liečba ľavostrannej až extenzívnej UC so strednou až vysokou aktivitou – u pacientov rezistentných na liečbu kortikosteroidmi alebo pri ich kontraindikácii je indikovaná biologická liečba infliximabom, adalimumabom, golimumabom alebo vedolizumabom.
  - Udržiavacia liečba ľavostrannej a extenzívnej kolitídy so strednou až vysokou aktivitou
    - pri relapse na liečbe aminosalicylátmi sa odporúča udržiavacia liečba pomocou biologickej liečby (infliximab, adalimumab, golimumab alebo vedolizumab) alebo tiopurínov.
    - po dosiahnutí remisie pomocou biologickej liečby (infliximab, adalimumab, golimumab alebo vedolizumab) je indikovaná dlhodobá udržiavacia liečba pomocou liečiva, ktorým sa remisia navodila.
2. Akútna ťažká UC – pacienti by mali byť hospitalizovaní.

### 3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Podľa odborníka po zlyhaní alebo intolerancii liečby, pri malých molekulách (konvenčná terapia) a biologickej liečbe, je u pacientov indikovaný prechod na inú dostupnú biologickú liečbu alebo malú molekulu. V prípade vyčerpania dostupných možností sú pacienti na vybraných pracoviskách zaraďovaní do klinického skúšania.

## 3.4. Opis intervencie (B0001)

### Upadacitinib [30]

Upadacitinib (UPA) je selektívny a reverzibilný inhibítor 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. Do skupiny enzýmov JAK patria štyria zástupcovia JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2, ktoré vo dvojiciach fosforylujú a aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (z angl. Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT). Táto fosforylácia následne moduluje génovú expresiu a bunkové funkcie. JAK1 má dôležitú úlohu pri prenášaní signálov zápalových cytokínov, zatiaľ čo JAK2 je dôležitá pre dozrievanie erytrocytov a signály JAK3 hrajú dôležitú úlohu pri imunitnom mechanizme a funkcii lymfocytov.

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 (primárne IL-6, IL-7, IL-15 a IFN $\gamma$ ) prenášajú signály dráhou JAK1 a sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev. Inhibícia JAK1 UPA má modulovať signalizáciu cytokínov závislých na JAK, čo je základ pre zápalovú záťaž a prejavy a príznaky zápalových ochorení čriev.

### Dávkovanie podľa SPC:

#### Indukčná dávka

Odporúčaná úvodná dávka UPA je 45 mg jedenkrát denne v trvaní 8 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahnu primeraný liečebný prínos do 8. týždňa, je možné pokračovať podávaním UPA 45 mg jedenkrát denne ďalších 8 týždňov. U pacientov, u ktorých sa do 16. týždňa neprejavia žiadne dôkazy prínosu liečby, sa má podávanie UPA ukončiť.

#### Udržiavacia dávka

Počas udržiavacej liečby je štandardná dávka UPA 15 mg a eskalovaná dávka 30 mg jedenkrát denne na základe individuálneho stavu pacienta:

- Štandardná dávka 15 mg je odporúčaná u pacientov s vyšším rizikom venózne tromboembolickej udalosti (VTE), závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (z angl. Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) a malignity.
- Eskalovaná dávka 30 mg je vhodná u niektorých pacientov, napríklad u pacientov s vysokou záťažou ochorenia alebo pacientov vyžadujúcich 16-týždňovú úvodnú liečbu, ktorí nemajú vyššie riziko VTE, MACE

a malignity, alebo ktorí nedosiahnu primeraný liečebný prínos pri podávaní štandardnej dávky 15 mg jedenkrát denne.

- Má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 15 mg denne.

U pacientov s odpoveďou na liečbu UPA je možné znížiť dávku a/alebo ukončiť podávanie kortikosteroidov v súlade so štandardnou starostlivosťou.

Dávkovanie uvažované DR je v súlade s SPC lieku [10].

### Indikácia podľa SPC (A0020)

Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency, EMA) odporučila schválenie lieku Rinvoq v 10/2019 na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou. Postupne mu bola rozšírená indikácia<sup>6</sup>.

- 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 dermatitídou 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 dezináciu.

Terapeutické indikácie podľa EMA:

#### Reumatoidná artritída

RINVOQ je indikovaný na liečbu 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.

#### Psoriatická artritída

RINVOQ je indikovaný na liečbu 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.

#### Axiálna spondyloartritída

##### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)*

RINVOQ je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu u dospelých pacientov s objektívnymi príznakmi zápalu, ako je indikované zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo magnetickou rezonanciou (MRI), s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

##### *Ankylozujúca spondylitída (AS, rádiografická axiálna spondyloartritída)*

RINVOQ je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.

#### Atopická dermatitída

RINVOQ je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

#### Ulcerózna kolitída

RINVOQ je indikovaný na liečbu 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.

<sup>6</sup> Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia do 67 dní.

#### Crohnova choroba

RINVOQ je indikovaný na liečbu 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.

### 3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Rinvoq bol kategorizovaný na liečbu reumatoidnej artritídy a následne na liečbu psoriatickej artritídy a atopickej dermatitídy. Podrobné znenie indikačných obmedzení je uvedené nižšie. DR v minulosti nežiadal o kategorizáciu v rovnakej indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

DR aktuálne súčasne žiada rozšírenie indikačného obmedzenia 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 (NIHO hodnotenie 54B/2023).

DR má dohodnutú zmluvu o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement, MEA) pre úhradu lieku Rinvoq v indikácii na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospelých vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Zmluvná úhrada za balenie 28x15 mg je ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární 653,78 eur/balenie. V prípade indikácie lieku Rinvoq na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy nie je dohodnutá úhrada za balenie 28x15 mg, iba limit úhrady za dané obdobie.

Súčasnú znenie indikačného obmedzenia liečiva upadacitinib p.o. predĺžené uvoľňovanie 15 mg v zozname kategorizovaných liekov [31]:

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 predchádzajúceho 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 predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne.

#### b) dermatovenerológ, klinický imunológ a alergológ:

u pacientov vo veku 12 rokov a starších s ťažkou atopickou dermatídou, 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 nezládnuteľných nežiaducich účinkov,
- pri nedostatočnej adherencii na terapiu,
- pri poklese účinnosti pod EASI-50 pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách.

Hradená liečba podlieha predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne.

### 3.6. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 01/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie UPA na liečbu 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. Odporúčanie je podmienené poskytnutím dodatočnej neverejnej zľavy [32].
- SÚKL v 08/2023 vydal pozitívne rozhodnutie o rozšírení indikácie lieku Rinvoq na liečbu pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou UC overenou kolonoskopicky a biopsiou, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby

preparátmi 5-ASA a kortikoidmi, azatioprínu (AZA) či 6-merkaptopurínu (6-MP) a k zlyhaniu aspoň jedného liečivého prípravku biologickej liečby. Pri pretrvávajúcej aktivite ochorenia je možné pacienta priamo previesť na iný prípravok biologickej liečby [33].

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 28x15 mg vo výške ■■■ eur, uvedenú v ZKL platnom v čase podania žiadosti (07/2023), čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 653,78 eur/balenie odvodené z úradne určenej ceny v ZKL platnom v 1/2024 [31].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradenú liečbu môže indikovať gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.“

„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 transplantačnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike 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 Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice.“

„Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

„Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ).“

V indikácii registrovanej EMA je obmedzenie na liečbu 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 [30]. DR navrhuje na Slovensku indikačné obmedzenie, ktoré je zúžené oproti indikácii v SPC.

Oslovený odborník sa vyjadril, že liek by mal byť predpisovaný pri splnení indikačných podmienok v schválených centrách pre biologickú liečbu IBD.

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**NIHO za relevantné komparátory považuje liečivá tofacitinib, ustekinumab a vedolizumab, čo je v súlade s výberom DR.**

Pri výbere relevantných komparátorov vychádzal DR zo zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) aktuálneho v čase podania 07/2023. Za relevantné komparátory považuje zaradenú liečbu s rovnakým indikačným obmedzením ako je navrhované pre rozšírenie hradenej indikácie lieku Rinvoq. DR uvádza, že zastúpenie komparátorov (Tabuľka 6) odvodil z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z posledných rokov (bez konkretizácie) [10].

Tabuľka 6: Počet pacientov s UC liečených komparátormi podľa DR

Liečivo	Počet pacientov	Percentuálny podiel
Vedolizumab 300 mg		
Vedolizumab 108 mg		
Ustekinumab 130 mg		
Ustekinumab 90 mg		
Tofacitinib 5 mg		
Spolu		

Zdroj [10]

Počty pacientov liečených komparátormi podľa NCZI za rok 2022, pri celej diagnóze UC (dg. K51), t.j. UC, ulcerózna (chronická) pankolitída, ľavostranná kolitída, iná UC, UC bližšie neurčená, ulcerózna (chronická) proktitída, ulcerózna (chronická) rektostigmotída, sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). V tabuľke sú zahrnutí aj pacienti mimo hodnotenej populácie, keďže bližšie rozdelenie pre stredne ťažkú a ťažkú UC nie je možné urobiť.

Tabuľka 7: Počet pacientov s UC liečených komparátormi podľa NCZI 2022

Liečivo	Počet pacientov	Percentuálny podiel
Vedolizumab	829	75,6
Ustekinumab	104	14,9
Tofacitinib	163	9,5
Spolu	1096	100

Zdroj: [34]

#### **Tofacitinib (Xeljanz) p.o. 5 mg [35]**

Tofacitinib (TOF) je silný selektívny inhibítor JAK1, JAK2, JAK3 a v menšej miere TyK2. V ľudských bunkách tofacitinib preferenčne inhibuje signalizáciu heterodimérickými cytokínovými receptormi, ktoré sa spájajú s JAK3 a/alebo JAK1, s funkčnou selektivitou cez cytokínové receptory, ktoré signalizujú pomocou párov JAK2. Inhibícia JAK1 a JAK3 tofacitinibom tlmí signalizáciu interleukínov (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferónov typu I a II, čo vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede.

#### Dávkovanie:

Indukčná liečba – odporúčaná dávka je 10 mg podávaných perorálne (p.o.) dvakrát denne počas 8 týždňov. Pacientom, ktorí nedosiahli adekvátny prínos liečby do 8. týždňa, sa môže predĺžiť podávanie indukčnej dávky 10 mg dvakrát denne na ďalších 8 týždňov (celkovo 16 týždňov).

Udržiavacia liečba – štandardná dávka je 5 mg alebo eskalovaná 10 mg podávaných perorálne dvakrát denne.

Dávkovanie dodané DR vo FER a v modeli je v súlade s dávkovaním v SPC [10].

#### Indikačné obmedzenie podľa platného ZKL [31]

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek.

#### **Vedolizumab parent. 108 mg/300 mg [36]**

Vedolizumab (VED) je imunosupresívny, biologický liek selektívny pre črevá, kde znižuje zápal. Je to humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na integrín  $\alpha 4\beta 7$ , ktorý je exprimovaný na pomocných T-lymfocytoch osídľujúcich črevá. Väzbou na  $\alpha 4\beta 7$  na lymfocytoch vedolizumab potláča adhéziu týchto buniek na slizničnú adresínovú bunkovo adhezívnu molekulu-1 (u angl. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1, MAdCAM-1) a tým potláča zápal.

#### Dávkovanie:

Indukčná dávka sú aspoň dve i.v. infúzie 300 mg v 0. a 2. a v 6. týždni liečby.

Udržiavacia i.v. dávka 300 mg je po indukčnej fáze štandardne každých osem týždňov, prípadne každé 4 týždne pri eskalovanom režime.

Udržiavacia subkutánná (s.c.) dávka 108 mg sa podá namiesto ďalšej plánovanej i.v. (v 6. alebo 14. týždni liečby) a následne každé 2 týždne.

Za komparátora považuje DR aj VED 108 mg na s.c. podanie, avšak pri vo FER a v modeli je uvedené len i.v. dávkovanie. Dávkovanie i.v. formy vo FER a v modeli je v súlade s dávkovaním v SPC [10].

Indikačné obmedzenie podľa platného ZKL [31]

Hradenú liečbu môže indikovať gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi alebo imunosupresívami alebo antagonistom TNF $\alpha$  na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.

**Ustekinumab (Stelara) parent. 130 mg/90 mg [37]**

Ustekinumab (UST) je humánna monoklonálna protilátka IgG1 $\kappa$ , ktorá sa viaže špecificky na p40 podjednotku cytokínov IL-12 a IL-23. Tým inhibuje vytvorenie NK buniek a vedie k prerušeniu cytokínových dráh Th1 a Th17, čo súhrnne potláča zápal pri UC.

Dávkovanie:

Indukčná i.v. dávka sa podáva podľa váhy pacienta, približne 6 mg/kg – menej ako 55 kg dávka 260 mg, 55 kg až 85 kg dávka 390 mg a viac ako 85 kg dávka 520 mg.

Udržiavacia s.c. dávka 90 mg sa podá v 8. týždni po i.v., následne každých 8 týždňov v štandardnom režime alebo každých 12 týždňov pri eskalovanom režime.

Vo FER DR udáva dávkovanie v indukčnej fáze v súlade s SPC lieku. Následne chybné udáva predĺženú indukčnú fázu podanú s.c. formou (90 mg), nakoľko pri lieku nie je identifikovaná. Dávkovanie v udržiavacej fáze a vo FER má pravdepodobne chybné uvedené i.v. podanie, nakoľko sila dávky zodpovedá s.c. podaniu a v modeli má správne uvedené s.c. podanie [10].

Indikačné obmedzenie podľa platného ZKL [31]

Hradenú liečbu môže indikovať gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, u ktorých odpoveď buď na konvenčnú terapiu alebo na biologickú terapiu bola neadekvátna, alebo došlo k strate odpovede, alebo takúto terapiu netolerujú, alebo je im kontraindikovaná.

### 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

**Konvenčná terapia UC**

Výber terapie a línie liečby boli diskutované v kapitole 3.2, DR žiada o úhradu UPA po zlyhaní biologickej liečby, ktorá je podľa platných indikačných obmedzení (IO) indikovaná po zlyhaní konvenčnej liečby.

**Biologická liečba**

**Infliximab**

Infliximab je liečivo zo skupiny imunosupresív, ktoré inhibujú TNF- $\alpha$ . Zablockovaním TNF- $\alpha$  má infliximab zlepšovať zápalové a iné príznaky ochorení [38]. V súčasnosti je dostupných niekoľko biologicky podobných liekov (biosimilárov) s účinnou látkou infliximab.

Indikačné obmedzenie podľa platného ZKL [31]

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ pri stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitíde, ak zlyhala alebo sa nedosiahla adekvátna liečebná odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov alebo AZA pri kontraindikácii alebo intolerancii uvedených liečiv.

Vzhľadom na indikačné obmedzenie požadované DR ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

### **Adalimumab**

Adalimumab je liečivo zo skupiny imunosupresív, ktoré podobne ako infliximab inhibuje TNF- $\alpha$  [39]. V súčasnosti je dostupných niekoľko biologicky podobných liekov s účinnou látkou adalimumab.

#### Indikačné obmedzenie podľa platného ZKL [31]

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom gastroenterológ pri stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitíde u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov 6-MP alebo AZA nebola dostatočná, alebo túto liečbu netolerujú, alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Vzhľadom na indikačné obmedzenie požadované DR ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

### **3.10. Predpokladaný prínos technológie (B0002)**

DR predpokladá prínos UPA na základe výsledkov klinických štúdií U-ACCOMPLISH (NCT03653026) a U-ACHIEVE (NCT02819635) a ich predĺžené sledovanie zo štúdií M14-533 (LTE: U-ACTIVATE) (NCT03006068). DR predpokladá prínos intervencie v navodení remisie, odpovedi na liečbu, slizničnom hojení, znížení počtu stolíc a krvácania a tiež zlepšenie kvality života spojenej so zdravím pacientov.

Pre porovnanie prínosu v porovnaní s tofacitinibom, vedolizumabom a ustekinumabom dodal DR sieťovú meta-analýzu (z angl. Network Meta-analysis, NMA) so zameraním na pacientov, ktorí boli vystavení biologickej liečbe. DR očakáva zlepšenie v klinickej remisii a v klinickej odpovedi, endoskopické zlepšenie a lepšiu bezpečnosť hodnotenú nežiaducimi udalosťami (z angl. Adverse Events, AE), ukončením liečby v dôsledku AE, závažnými AE a závažnými infekciami. Zlepšenie očakáva DR po indukčnej fáze (6 – 10 týždňov) a tiež po udržiavacej fáze liečby (40 – 54 týždňov) [10].

Podľa vyjadrenia odborníka prínos hodnoteného liečiva spočíva v tom, že umožňuje perorálnu aplikáciu, má rýchly nástup účinku s rýchlou klinickou odpoveďou a veľmi dobrými dlhodobými klinickými, endoskopickými aj histologickými výsledkami u biologicky naivných aj exponovaných pacientov. Odborník vyzdvihol aj bezpečnostný profil. Za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe označil redukciu rektálneho krvácania a počtu stolíc o minimálne 50 %.

## 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

**UPA preukázal prínos v indukčnej liečbe v porovnaní s VED, TOF a UST. V udržiavacej liečbe preukázal UPA prínos v porovnaní s TOF a UST a nepreukázal prínos v porovnaní s VED.**

Účinnosť UPA v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis, NMA) dodanej DR ako aj jej publikovaných výsledkov pre populáciu pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou.

**UPA v indukčnej liečbe v klinickej remisii** ■ **štatisticky významný prínos v porovnaní s VED a** ■ **v porovnaní s TOF a UST.** UPA v indukčnej liečbe v klinickej odpovedi ■ **štatisticky významný prínos v porovnaní s VED, TOF a UST.** UPA v endoskopickom zlepšení ■ **štatisticky významný prínos v indukčnej liečbe v porovnaní s VED a UST a** ■ **v porovnaní s TOF.**

**V udržiavacej liečbe v klinickej remisii** ■ **obe dávky UPA štatisticky významný prínos v porovnaní s TOF a UST a** ■ **prínos v porovnaní s VED.** V udržiavacej liečbe v klinickej odpovedi ■ **eskalovaná dávka UPA 30 mg denne (UPA30) štatisticky významný prínos v porovnaní s UST a** ■ **prínos v porovnaní s TOF a VED a štandardná dávka UPA 15 mg denne (UPA15)** ■ **štatisticky významný prínos v porovnaní s UST a** ■ **v porovnaní s TOF a VED.** V udržiavacej liečbe v endoskopickom zlepšení ■ **eskalovaná dávka UPA30 štatisticky významný prínos v porovnaní s TOF a UST a** ■ **prínos v porovnaní s VED a štandardná dávka UPA15** ■ **štatisticky významný prínos v porovnaní s UST a** ■ **v porovnaní s TOF a VED.**

V klinických štúdiách U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH bola účinnosť UPA porovnávaná voči PBO. Klinickú remisiu, ako primárny ukazovateľ účinku, dosiahol väčší počet pacientov liečených UPA (26 % resp. 33 % v 8. týždni a pri UPA15 42 % pri UPA30 52 % v 52. týždni) ako pacientov v ramene s PBO (5 % resp. 4 % v 8. týždni a 12 % v 52. týždni). V sekundárnych ukazovateľoch účinku ako je dosiahnutie klinickej odpovede, endoskopickej remisie a endoskopického zlepšenia boli ukazovatele dosiahnuté u signifikantne vyššieho počtu pacientov v ramenách s UPA v porovnaní s ramenami s PBO v indukčnej aj udržiavacej liečbe.

**V dodanej ani publikovanej NMA nebolo porovnanie kvality života pri liečbe UPA a komparátormi. Kvalita života bola v ramene s UPA vyššia v porovnaní s ramenom PBO.**

Bezpečnosť v porovnaní s komparátormi bola hodnotená na základe NMA. **Pri porovnaní výskytu všetkých nežiaducich udalostí (z angl. Adverse Events, AE), výskytu závažných AE a výskytu závažných infekcií počas indukčnej aj udržiavacej liečby a ukončenia liečby v dôsledku AE počas udržiavacej liečby** ■ **preukázané štatisticky významné rozdiely medzi liečbou UPA, VED, UST a UST.** Pri porovnaní miery

ukončenia liečby v dôsledku AE v indukčnej liečbe, bolo ukončenie v dôsledku AE pri UPA ako pri liečbe TOF, UPA v znížení ukončenia liečby v dôsledku AE voči VED. Porovnanie voči UST nie je dostupné.

Kvalitu dôkazu nepriameho porovnania UPA s komparátormi prostredníctvom NMA znižuje heterogenita pacientov v zahrnutých štúdiách, odlišný dizajn štúdií v udržiavacej fáze liečby, odlišná definícia a čas analýzy ukazovateľov. Kvalitu dôkazu štúdií U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH znižuje skutočnosť, že účinnosť a bezpečnosť UPA nebola porovnávaná voči aktívnej liečbe.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3, ktoré zahŕňajú dospelých pacientov s UC, ktorým bol podávaný UPA. Výsledkom hľadania sú len štúdie porovnávajúce intervenciu s placebom (PBO). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť UPA pomocou nepriameho porovnania v sieťovej meta-analýze (z angl. Network Meta-analysis, NMA) vypracovanej 03/2022 pre potreby DR, dodané v neverejnej časti podania.

Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT		poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02819635*	M14-234	U-ACHIEVE	UPA	PBO	1302	12/2021
NCT03653026	M14-675	U-ACCOMPLISH	UPA	PBO	522	1/2021
NCT03006068	M14-533	LTE: U-ACTIVATE	UPA	PBO	Predpokladaný 950	07/2027**

\* štúdia fázy 2 a 3, do úvahy berieme 3. fázu

\*\* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [40, 41, 42]

### Základná charakteristika štúdií

#### Štúdie U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH, U-ACTIVATE [10, 40, 41, 42]

Štúdia U-ACHIEVE (UC1) mala tri podštúdie (z angl. Substudy, SS):

- SS1 bola podštúdia 2. fázy klinického skúšania, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť rôznych dávok UPA (7,5, 15, 30 a 45 mg denne) v porovnaní s PBO. Randomizácia bola stratifikovaná podľa statusu pacienta – bez odpovede na biologickú liečbu (z angl. Biologic Inadequate Responders, bio-IR) vs. Bez odpovede na nebiologickú liečbu (non bio-IR), liečba kortikosteroidmi vs. Bez liečby kortikosteroidmi a podľa Mayo skóre.
- SS2 bola podštúdia 3. fázy klinického skúšania na určenie účinnosti a bezpečnosti UPA 45 mg (ďalej UPA45) v porovnaní s PBO v indukčnej fáze liečby. SS2 bola rozdelená do dvoch častí:
  - časť 1 (P1) SS2 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia v trvaní 8 týždňov.
  - časť 2 (P2) SS2 bola nezaslepená (open-label) štúdia v trvaní 8 týždňov pre pacientov bez klinickej odpovede v 8. týždni v časti 1, išlo teda o predĺženú indukčnú fázu kde všetci pacienti dostávali UPA45.
- SS3 bola podštúdia 3. fázy klinického skúšania UPA v udržiavacej fáze liečby. Do udržiavacej fázy štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď na liečbu UPA45 v 8. alebo 16. týždni indukčnej fázy. V udržiavacej fáze štúdie boli tri ramená UPA 15 mg a eskalovaná dávka UPA 30 mg (ďalej UPA15 a UPA30) a PBO a pred pokračovaním boli pacienti opäť randomizovaní. Pacienti, ktorí dosiahli odpoveď po indukcii na PBO pokračovali na zaslepenú udržiavaciu liečbu s PBO
- Hlavným ukazovateľom štúdie bolo dosiahnutie klinickej remisie.

Štúdia U-ACCOMPLISH (UC2) bola multicentrická štúdia rozdelená do dvoch častí:

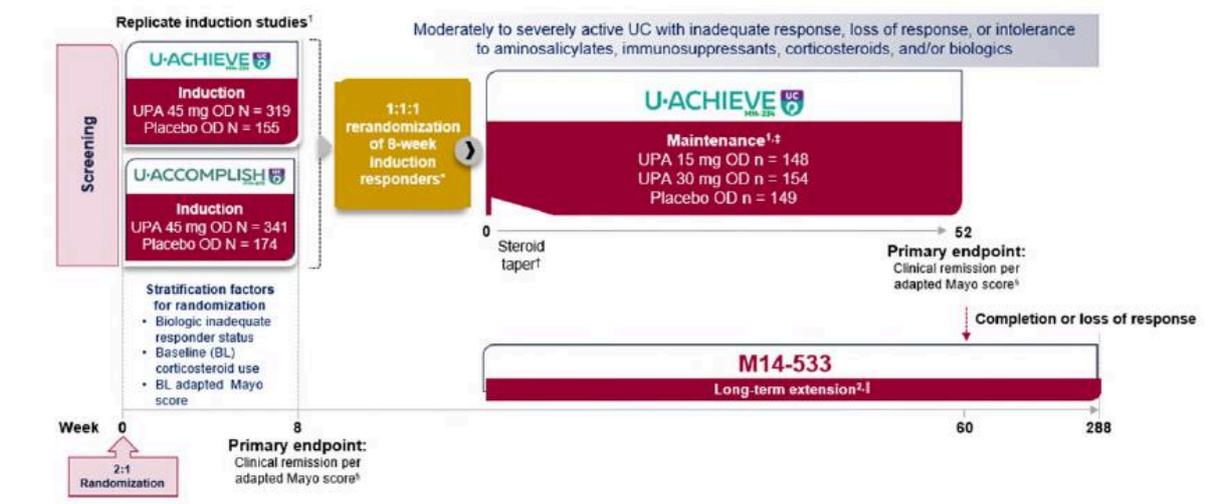
- časť 1 (P1) bola randomizovaná v pomere 2:1 UPA 45 mg denne a PBO, dvojito zaslepená štúdia v trvaní 8 týždňov

- časť 2 (P2) bola nezaslepená (open-label) štúdia v trvaní 8 týždňov pre pacientov bez klinickej odpovede v 8. týždni v časti 1, išlo teda o predĺženú indukčnú fázu kde všetci pacienti dostávali UPA45. Hlavným ukazovateľom štúdie bolo dosiahnutie klinickej remisie.

Štúdia **U-ACTIVATE (UC3)** je multicentrická, nerandomizovaná, placebom kontrolovaná, dlhodobo predĺžená štúdia 3. fázy. Do štúdie boli zahrnutí pacienti zo štúdií UC1 a UC2, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď na konci ich indukčnej fázy, mali stratu odpovede na liečbu v priebehu štúdie alebo úspešne ukončenú časť udržiavacej fázy štúdie UC1 SS3. Štúdia stále prebieha a súčasne nie sú zverejnené nijaké výsledky, štúdiu UC3 preto ďalej nepopisujeme.

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované DR AbbVie. Dizajn a harmonogram štúdií je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: Dizajn a harmonogram klinických štúdií



Zdroj: [10]

## NMA [10, 43, 44]

DR predložil NMA na porovnanie relatívnej účinnosti a bezpečnosti na populáciách pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou alebo bez zohľadnenia biologickej liečby so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC. Pri prehľadávaní publikácií sme našli NMA Panaccione et al. [44], ktorá do vysokej miery korešpondovala s výsledkami dodanej neverejnej NMA. V emailovej komunikácii č. 1 DR potvrdil, že ide o publikované výsledky predloženej NMA. Do NMA boli zahrnuté štúdie fázy 3+, randomizované a dvojito-zaslepené (hodnotili sa iba výsledky počas randomizovaných dvojito zaslepených fáz). NMA bola robená s využitím Bayesianskeho prístupu. Štatistický fit modelovania bol vyhodnotený pri všetkých ukazovateľoch s fixným efektom (z angl. Fixed Effects, FE), randomizovaným efektom (z angl. Random Effects, RE), fixným efektom s úpravou základného rizika modelovania (z angl. Fixed Effects with Baseline-risk Adjustment, FEA) a randomizovaným efektom s úpravou základného rizika (Random Effects with Baseline-risk Adjustment, REA). Vo výsledkoch relevantných pre toto hodnotenie bolo použité RE modelovanie. Pre zníženie rizika heterogenity PBO bolo na predpovedanie absolútnych pravdepodobností PBO použité prediktívne rozdelenie základnej pravdepodobnosti.

Zoznam štúdií zahrnutých v NMA (bez zohľadnenia biologickej liečby) s relevantnými komparátormi a fázou liečby UC je v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Poprepájaná sieť zahrnutých randomizovaných klinických štúdií na nepriame porovnanie ukazovateľov indukčnej a udržiavacej fázy je znázornená na obrázkoch nižšie (Obrázok 3, Obrázok 4). Sieť štúdií má tvar hviezdy, pričom prepojenie intervencií v sieti je cez ramená s placebom. Výsledky účinnosti boli v NMA analyzované a tiež publikované na podskupine bionaivných pacientov a pacientov s predchádzajúcou skúsenosťou s biologickou liečbou (nižšie uvádzame výsledky pre podskupinu biologicky liečených pacientov), zatiaľ čo výsledky bezpečnosti boli analyzované v celkovej populácii bez zohľadnenia predchádzajúcej biologickej liečby.

Tabuľka 9: Štúdie s relevantnými komparátormi zahrnuté v NMA dodanej DR

Štúdia	Fáza	Komparátory	Indukčná NMA	Udržiavacia NMA
GEMINI 1 (NCT00783718)	3	VED300 <sup>a</sup>	X	X
NCT02039505	3	VED300 <sup>b</sup>	X	X
OCTAVE 1 (NCT01465763)	3	TOF10	X	Udržiavacia fáza v OCTAVE Sustain
OCTAVE 2 (NCT01458951)	3	TOF10	X	Udržiavacia fáza v OCTAVE Sustain
OCTAVE Sustain (NCT01458574)	3	TOF5 TOF10	Indukcia v OCTAVE 1 a OCTAVE 2	X
U-ACCOMPLISH (Study M14-675; NCT03653026)	3	UPA45	X	Udržiavacia fáza v U- ACHIEVE
U-ACHIEVE (Study M14-234; NCT02819635)	3	UPA45	X	X
UNIFI (NCT02407236)	3	UST6 (UST130 vylúčená)	X	X
VISIBLE 1 (NCT02611830)	3	VED300	Vylúčená: Open- label	X

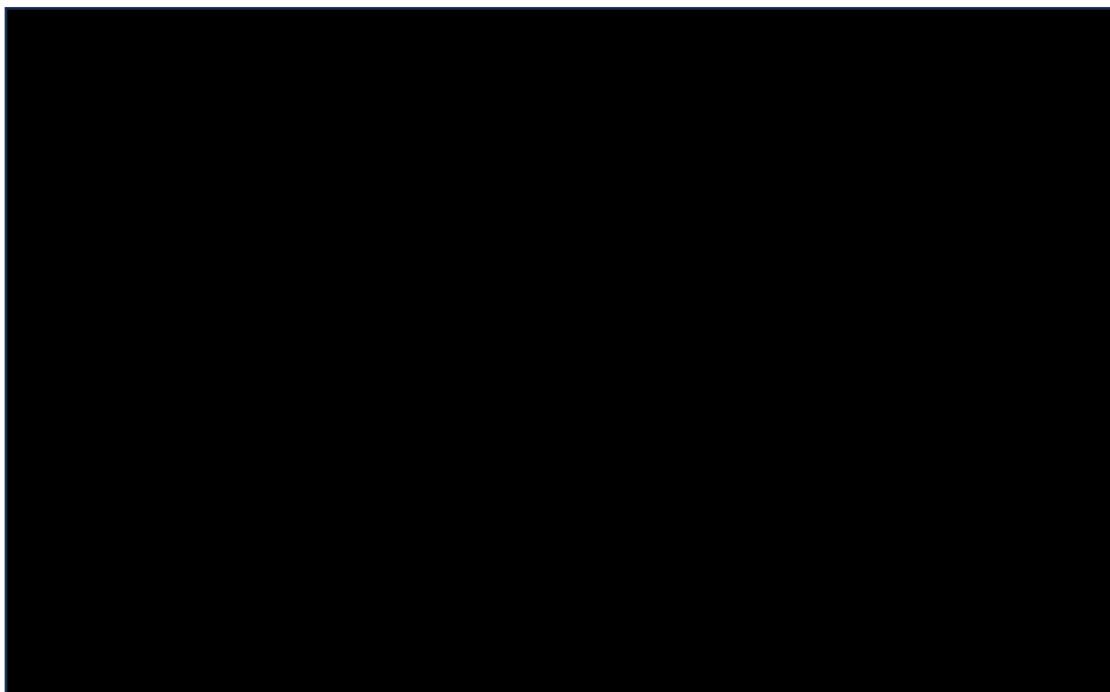
X – analyzované v NMA; Za skratkou intervencie je uvedená dávka v mg;

<sup>a</sup> Režim udržiavacej liečby je VED300Q4W (VED 300mg každé 4 týždne) a VED300Q8W (VED 300mg každých 8 týždňov);

<sup>b</sup> Režim udržiavacej liečby je VED300Q8W.

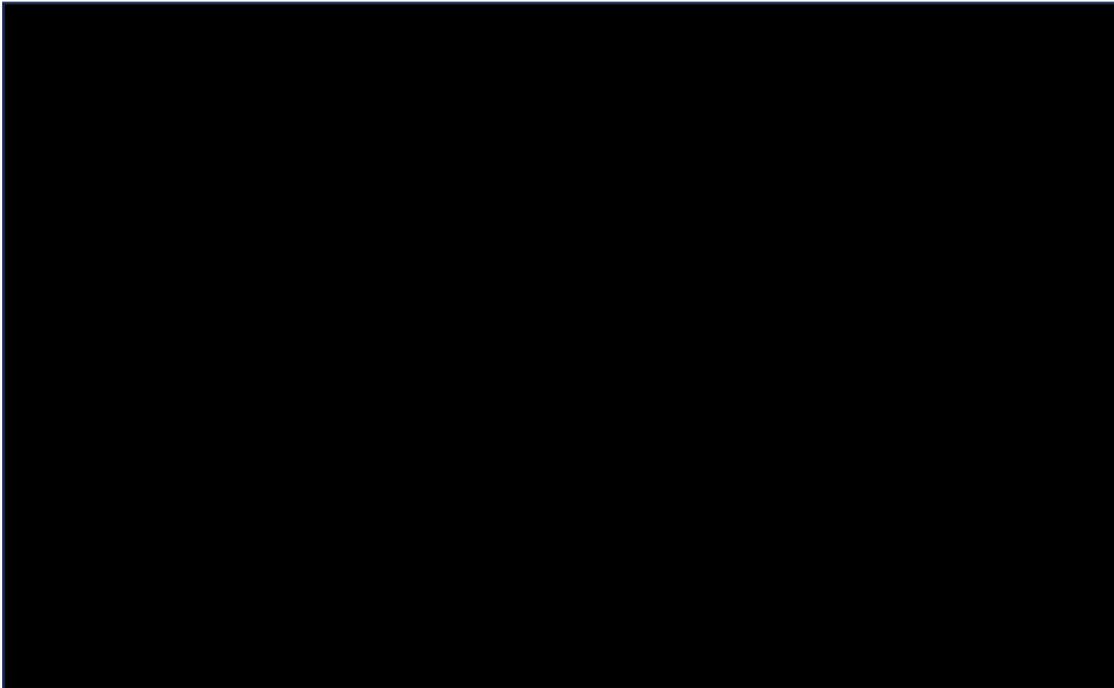
Zdroj: [10]

Obrazok 3: Sieť štúdií na porovnanie účinnosti indukčnej liečby v NMA, pacienti s prechádzajúcou biologickou liečbou



Zdroj: [43]

Obrázok 4: Sieť štúdií na porovnanie účinnosti udržiavacej liečby v NMA, pacienti s prechádzajúcou biologickou liečbou



Zdroj: [43]

### Ukazovatele

Ukazovatele boli sledované a vyhodnocované zvlášť pre indukčnú a udržiavaciu fázu liečby.

### Mortalita

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

### Morbidita

#### Klinická odpoveď

- **Klinická remisia** – podiel pacientov, ktorí dosiahnu klinickú remisiu podľa adaptovaného Mayo skóre, subskóre frekvencie stolice (SFS)  $\leq 1$  a nie vyššie ako východisková hodnota, subskóre rektálneho krvácania (z angl. Rectal Bleeding Subscore, RBS) 0 a endoskopické skóre  $\leq 1$
- **Klinická odpoveď** – podiel pacientov, ktorí dosiahnu pokles oproti východiskovej hodnote v adaptovanom Mayo skóre  $\geq 2$  body a  $\geq 30\%$  oproti východiskovej hodnote a zároveň zníženie RBS alebo absolútne RBS  $\leq 1$

#### Endoskopická odpoveď

- **Endoskopické zlepšenie** – podiel pacientov, ktorí dosiahnu endoskopické zlepšenie, teda endoskopické podskóre  $\leq 1$
- **Endoskopická remisia** – podiel pacientov, ktorí dosiahnu endoskopickú remisiu, teda endoskopické podskóre 0

Primárnym ukazovateľom štúdií UC1 a UC2 bolo dosiahnutie klinickej remisie (podľa adaptovaného Mayo skóre) v 8. týždni indukčnej liečby a v 52. týždni udržiavacej liečby v UC1.

V štúdiách v NMA bolo primárnym ukazovateľom dosiahnutie klinickej remisie alebo odpovede.

Ukazovatele účinnosti a bezpečnosti v NMA sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Ukazovatele hodnotené v NMA

definícia výsledku	indukcia		udržiavacia fáza			
	Bio-naivní	Bio-expon.	Celkom	Bio-naivní	Bio-expon.	Celkom
Klinická remisia podľa celkového Mayo skóre Celkové Mayo skóre $\leq 2$ bez subskóre $>1^a$	X	X		X	X	
Klinická odpoveď podľa celkového Mayo skóre Pokles celkového Mayo skóre oproti východiskovej hodnote $\geq 3$ body a $\geq 30\%$ , sprevádzaný poklesom RBS $\geq 1$ alebo absolútnym RBS $\leq 1$	X	X		X	X	
Endoskopické zlepšenie <sup>b</sup> EMS $\leq 1$	X	X		X	X	
Prerušenie liečby kvôli nežiaducim udalostiam			X			X
Závažné nežiaduce udalosti			X			X
Závažné infekcie			X			X

<sup>a</sup> Skóre Mayo má rozsah 0 až 12 bodov;

<sup>b</sup> Niekedy sa v publikáciách napriek rovnakej definícii označuje ako „slizničné hojenie“ alebo „endoskopická odpoveď“.

EMS – endoskopické Mayo subskóre; PGA – globálne hodnotenie lekárov; RBS – subskóre rektálneho krvácania; SFS – podskóre frekvencie stolice; X – výsledok analyzovaný v NMA

Zdroj: [10]

### Kvalita života

- Zmena oproti základnej hodnote v celkovom skóre v Dotazníku pre zápalové ochorenia čriev (z angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, **IBDQ**)
  - Dotazník má 32 otázok rozdelených do štyroch dimenzií:
    - črevné symptómy (10 položiek),
    - systémové symptómy (5 položiek),
    - emočná funkcia (12 položiek) a
    - sociálna funkcia (5 položiek).
 Každá otázka má odstupňované odpovede od 1 (najhoršia situácia) po 7 (najlepšia situácia), a súčet skóre sa pohybuje od 32 do 224, pričom vyššie skóre predstavuje lepšiu kvalitu života [45].
- Zmena oproti základnej hodnote vo Funkčnom hodnotení terapie chronických ochorení-škála únavy (z angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale, **FACIT-F**)
  - Dotazník s 13 otázkami, ktorý hodnotí únavu nahlásenú pacientom a jej vplyv na každodenné aktivity a funkciu. Každá otázka má odstupňované odpovede od 0 po 4, výsledné skóre je medzi 0 až 52, nižšie skóre koreluje s väčšou únavou [46].

V NMA dodanej DR pre potreby hodnotenia nebolo hodnotené porovnanie kvality života pacientov počas liečby UPA a komparátormi.

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdií UC1 a UC2 boli zaradení pacienti vo veku od 16 do 75 rokov s UC diagnózou 90 alebo viac dní pred začiatkom štúdie, potvrdenú kolonoskopiou počas skriningovej fázy. Pacienti museli disponovať adekvátnou dokumentáciou s výsledkami biopsie, ktorá zodpovedala diagnóze UC. Pacienti museli mať aktívnu UC so skóre 5 až 9 podľa adaptovaného Mayo skóre s endoskopickým subskóre 2 až 9. Pacienti museli demonštrovať nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo netolerovali liečbu orálnymi aminosalicylátmi, kortikosteroidmi, imunosupresívami a/alebo biologickú liečbu.

Do štúdií neboli zaradení pacienti, ktorí mali v tom čase infekciu, dyspláziu čreva a/alebo malignitu, rozsah ochorenia obmedzený len na konečník (proktitída). Taktiež pacienti s diagnózami, ktoré ich vylúčili z participácie: CD, nejasná kolitída, aktuálna diagnóza ASUC alebo toxického megakolonu a tiež pacienti, ktorí mali skúsenosti s predchádzajúcou liečbou inhibítormi JAK.

Do NMA boli zaradené štúdie s populáciou dospelých ( $\geq 16$  rokov) pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratili odpoveď, netolerovali liek alebo boli lekárom kontraindikovaní buď na konvenčnú liečbu alebo na biologický liek. Vylúčené boli štúdie s pediatrickou alebo dospelievajúcou populáciou ( $<16$  rokov) a štúdie len s predchádzajúcou konvenčnou terapiou.

## Opis populácie zo štúdií

Opis populácií v klinických štúdiách UC1 a UC2 je popísané nižšie v tabuľke (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Opis populácie v klinických štúdiách UC1 a UC2

Indukčná liečba				
	UC1		UC2	
	PBO (n = 154)	UPA45 (n = 319)	PBO (n = 174)	UPA45 (n = 341)
Ženy	57 (37 %)	121 (38 %)	67 (39 %)	127 (37 %)
Muži	97 (63 %)	198 (62 %)	107 (61 %)	214 (63 %)
Priemerný vek r. (medián)	44,5 (23,0)	43,0 (23,0)	42,0 (24,0)	40,0 (24,0)
Trvanie ochorenia r. (medián)	6,0 (10,0)	6,6 (9,6)	4,9 (7,4)	5,6 (7,5)
Extenzívna UC alebo pankolitída	80 (52 %)	161 (50 %)	86 (49 %)	176 (52 %)
Súbežné užív. Imunosupresív	3 (2 %)	2 (1 %)	3 (2 %)	1 (<1 %)
Súbežné užív. Kortikosteroidov	61 (40 %)	124 (39 %)	72 (41 %)	120 (35 %)
Adaptované Mayo skóre				
$\leq 7$	94 (61 %)	195 (61 %)	103 (59 %)	205 (60 %)
$> 7$	60 (39 %)	123 (39 %)	71 (41 %)	135 (40 %)
priemer (SD)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)	7,0 (1,2)
Udržiavacia liečba UC1 SS3				
	PBO (n = 149)	UPA15 (n = 148)	UPA30 (n = 154)	
Ženy	64 (43 %)	53 (36 %)	68 (44 %)	
Muži	85 (57 %)	95 (64 %)	86 (56 %)	
Priemerný vek r. (medián)	40,0 (21,0)	40,0 (22,0)	41,0 (7,0)	
Trvanie ochorenia r. (medián)	6,2 (8,6)	6,4 (10,6)	6,0 (9,7)	
Extenzívna UC alebo pankolitída	70 (47 %)	81 (55 %)	86 (56 %)	
Súbežné užív. Imunosupresív	0	1 (<1 %)	1 (<1 %)	
Súbežné užív. Kortikosteroidov	60 (40 %)	55 (37 %)	57 (37 %)	
Adaptované Mayo skóre				
$\leq 7$	87 (58 %)	89 (60 %)	88 (70 %)	
$> 7$	62 (42 %)	59 (40 %)	64 (42 %)	
priemer (SD)	2,7 (0,48)	7,0 (0,47)	7,1 (0,48)	

Zdroj: [47]

Podrobný opis populácie z jednotlivých štúdií v NMA je v tabuľkách nižšie (Tabuľka 11, Tabuľka 12).

Tabuľka 11: Opis patientskej populácie v štúdiách na hodnotenie indukčnej liečby v NMA dodanej DR

Štúdia (biolog. Liečba)	Interv.	N	Priemerný vek (roky)	Muži (%)	Priemerné trvanie ochorenia (roky)	Extenz. UC alebo pankolitída (%)	Priemerné Mayo skóre	Súbežné užív. Imunosupresív (%)	Súbežné užív. Kortikoster. (%)
GEMINI 1 (Exp/IR)	VED300	82	39,7	61,0	6,4	64,6	8,7	22,0	52,4
GEMINI 1 (Exp/IR)	PBO	63	41,8	55,6	8,0	55,6	8,6	22,2	55,6
NCT02039505	VED300	164	42,3	60,4	7,2	61,6	8,3	48,8	31,7
NCT02039505	PBO	82	44,0	67,1	8,6	62,2	8,1	52,4	30,5
OCTAVE 1	TOF10	476	41,3	58,2	6,5	52,9	9,0	NA	45,0
OCTAVE 1	PBO	122	41,8	63,1	6,0	54,1	9,1	NA	47,5
OCTAVE 2	TOF10	429	41,1	60,4	6,0	49,2	9,0	NA	46,2
OCTAVE 2	PBO	112	40,4	49,1	6,2	50,0	8,9	NA	49,1
UC2	UPA45	345	42,1	62,0	7,3	51,0	9,3	0,3	34,2
UC2	PBO	177	42,2	60,5	7,4	48,6	9,4	1,7	40,7
UC1	UPA45	319	43,6	62,1	8,6	50,5	9,3	0,9	38,9
UC1	PBO	155	44,4	62,6	9,1	51,6	9,3	1,9	39,4
UNIFI	UST6	322	41,7	60,6	8,2	47,5	8,9	27,6	52,2
UNIFI	PBO	319	41,2	61,8	8,0	47,2	8,9	27,9	49,2

Exp – liečení biologickou liečbou; IR – neadekvátna odpoveď/netolerovanie/zlyhanie biologickej; N – počet randomizovaných pacientov; NA – nedostupné

Zdroj: [43]

Tabuľka 12: Opis patientskej populácie v štúdiách na hodnotenie udržiavacej liečby v NMA dodanej DR

Štúdia (biolog. Liečba)	Interv.	N	Priemerný vek (roky)	Muži (%)	Priemerné trvanie ochorenia (roky)	Extenz. UC alebo pankolitída (%)	Priemerné Mayo skóre	Súbežné užív. Imunosupresív (%)	Súbežné užív. Kortikoster. (%)
GEMINI 1 (Exp/IR)	VED300Q8W	43	41,3	55,8	6,8	65,1	8,5	16,3	60,5
GEMINI 1 (Exp/IR)	VED300Q4W	40	39,9	52,5	8,1	57,5	8,4	32,5	47,5
GEMINI 1 (Exp/IR)	PBO	38	41,6	55,3	9,8	57,9	8,2	34,2	60,5
NCT02039505	VED300Q8W	41	43,0	51,2	8,6	68,3	8,1	53,7	31,7
NCT02039505	PBO	42	42,6	54,8	8,7	54,8	7,9	50,0	35,7
OCTAVE Sustain (Non-IR)	TOF5	115	43,6	54,8	6,7	42,6	2,9	NA	47,8
OCTAVE Sustain (Non-IR)	TOF10	104	42,2	59,6	7,3	49,0	3,0	NA	44,2
OCTAVE Sustain (Non-IR)	PBO	109	41,9	60,6	8,0	49,5	3,0	NA	48,6
OCTAVE Sustain (Exp/IR)	TOF5	83	39,6	48,2	9,9	63,9	3,8	NA	55,4
OCTAVE Sustain (Exp/IR)	TOF10	93	43,7	51,6	9,6	55,9	3,9	NA	49,5

Štúdiá (biolog. Liečba)	Interv.	N	Priemerný vek (roky)	Muži (%)	Priemerné trvanie ochorenia (roky)	Extenz. UC alebo pankolitída (%)	Priemerné Mayo skóre	Súbežné užív. Imunosupresív (%)	Súbežné užív. Kortikoster. (%)
OCTAVE Sustain (Exp/IR)	PBO	89	45,2	56,2	9,3	60,7	3,6	NA	58,4
UC1	UPA30	154	42,6	55,8	8,2	55,8	9,4	0,6	37,0
UC1	UPA15	148	42,6	64,2	8,9	55,4	9,3	0,7	37,2
UC1	PBO	149	43,3	57,0	8,7	47,0	9,3	0,0	40,3
UNIFI	UST90Q8W	176	39,5	53,4	8,1	45,4	8,9	26,1	54,0
UNIFI	UST90Q12W	172	40,7	55,8	8,6	46,5	8,9	25,6	48,3
UNIFI	PBO	175	42,0	61,1	7,5	49,1	8,7	28,0	54,3
VISIBLE 1	VED300Q8W	54	41,6	57,4	8,2	48,1	9,0	NA	38,9
VISIBLE 1	PBO	56	39,4	60,7	7,4	44,6	9,0	NA	42,9

Exp – liečenie biologickou liečbou; IR – neadekvátna odpoveď/netolerovanie/zlyhanie biologickej; Non-IR – bez IR; N – počet randomizovaných pacientov; NA – nedostupné

Zdroj: [43]

### Čas analýzy dát

Výsledky štúdií UC1, UC2 sa analyzovali v na konci jednotlivých časových úsekov:

- po 8 týždňoch pri indukčnej liečbe – primárny bod hodnotenia,
- po 16 týždňoch pri predĺženej indukčnej liečbe – sekundárny bod hodnotenia,
- po 52 týždňoch pri udržiavacej liečbe – primárny bod hodnotenia.

Štúdiá UC3 je prebiehajúca, dlhodobá, rozšírená štúdiá, ktorá poskytne výsledky účinnosti a bezpečnosti počas obdobia sledovania ≤ 288 týždňov.

V NMA sa porovnávali ukazovatele účinnosti a bezpečnosti v rôznom čase, nakoľko trvanie indukčnej fázy bolo v štúdiách v rozmedzí 6 až 10 týždňov a v udržiavacej fáze v rozmedzí 44 až 54 týždňov.

Čas analýzy výsledkov v jednotlivých štúdiách v NMA:

- GEMINI 1 – v 6. týždni indukčnej liečby a v 52. týždni udržiavacej liečby
- NCT02039505 – v 10. týždni indukčnej liečby a 60. týždni udržiavacej liečby;
- OCTAVE 1 a 2 – v 8. týždni indukčnej liečby;
- OCTAVE Sustain – v 52. týždni udržiavacej liečby;
- U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH – hlavné klinické štúdie, viď vyššie;
- UNIFI – v 8. týždni indukčnej liečby a v 44. týždni udržiavacej liečby;
- VISIBLE 1 – v 52. týždni liečby.

#### 4.2.2. Výsledky mortality (D0001) [10, 47]

V zahrnutých štúdiách sa mortalita ako parameter účinnosti nesledovala. V NMA dodanej DR nebola mortalita zahrnutá ako ukazovateľ účinnosti.

#### 4.2.3. Výsledky morbidít (D0005, D0006, D0011)

Výsledky morbidít zo štúdií UC1 a UC2 sú reportované na populácii pacientov ITT, ktorí dostali aspoň jednu dávku lieku. Pri ukazovateľoch morbidít na konci udržiavacej fázy liečby sú výsledky reportované z počtu pacientov, ktorí dosiahli aspoň klinickú odpoveď v 8. týždni indukčnej liečbe.

Výsledky morbidít sú v NMA z populácie s predchádzajúcou biologickou liečbou.

## Indukčná liečba

### Klinická remisia [10, 43, 44, 47]

V indukčnej fáze UC1 dosiahlo klinickú remisiu v 8. týždni 83 (26 %) pacientov v ramene UPA45 a 7 (5 %) pacientov v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 21,6 % (95 % CI 15,8 – 27,4;  $p < 0,0001$ ). V štúdiu UC2 dosiahlo klinickú remisiu 114 pacientov (33 %) v ramene UPA45 a 7 (4 %) pacientov v ramene PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 29,0 % (95 % CI 23,2 – 34,7;  $p < 0,0001$ ) (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Dosiadnutie klinickej remisie po 8 týždňoch indukčnej liečby v štúdiách UC1 a UC2

	UC1 indukcia		UC2	
	PBO (n = 155)	UPA45 (n = 319)	PBO (n = 174)	UPA45 (n = 341)
Čas analýzy	8 týždňov			
upravený rozdiel v liečbe (95 % CI; p)	21,6 % (15,8 – 27,4; $p < 0,0001$ )		29,0 % (23,2 – 34,7; $p < 0,0001$ )	
počet udalostí (klinická remisia)	7 (5 %)	83 (26 %)	7 (4 %)	114 (33 %)

Zdroj: [10, 47]

Predpokladaná miera klinickej remisie pacientov po indukčnej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 14: Výsledky klinickej remisie po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA45	-	9,8 *	97	18 % (6 – 45)
UST6		5,9 *	77	12 % (3 – 35)
TOF10		5,2 *	72	10 % (3 – 29)
VED300		3,2 *	45	7 % (2 – 20)
PBO		-	2	2 % (1 – 6)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

### Klinická odpoveď [10, 43, 44, 47]

Klinickú odpoveď dosiahlo v 8. týždni indukčnej liečby v UC1 232 (73 %) pacientov v ramene UPA45 a 42 (27 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 46,3 % (95 % CI 38,4 – 54,2;  $p < 0,0001$ ) a v štúdiu UC2 254 (74 %) pacientov v ramene UPA45 a 44 (25 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe 49,4 % (95 % CI 41,7 – 57,1;  $p < 0,0001$ ).

Predpokladaná miera klinickej odpovede po indukčnej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 15: Výsledky klinickej odpovede po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA45	-	13,6 *	99	79 % (60 – 90)
TOF10		3,8 *	66	51 % (30 – 72)
UST6		3,6 *	62	49 % (26 – 72)
VED300		1,6 *	24	30 % (14 – 53)
PBO		-	4	21 % (12 – 34)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

### Endoskopická remisia [10, 43, 44, 47]

Endoskopickú remisiu dosiaholo v 8. týždni indukčnej liečby v UC1 44 (14 %) pacientov v ramene UPA45 a 2 (1 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 12,7 % (95 % CI 8,4 – 17,0;  $p < 0,0001$ ) a v štúdiu UC2 62 (18 %) pacientov v ramene UPA45 a 3 (2 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 15,9 % (95 % CI 11,4 – 20,3;  $p < 0,0001$ ).

### Endoskopické zlepšenie [10, 43, 44, 47, 48]

Endoskopické zlepšenie dosiaholo v 8. týždni indukčnej liečby v UC1 116 (36 %) pacientov v ramene UPA45 a 11 (7 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 29,3 % (95 % CI 22,6 – 35,9;  $p < 0,0001$ ) a v štúdiu UC2 114 (33 %) pacientov v ramene UPA45 a 7 (4 %) v ramene s PBO, upravený rozdiel v liečbe bol 35,1 % (95 % CI 28,6 – 41,6;  $p < 0,0001$ ).

Predpokladaná miera endoskopického zlepšenia po indukčnej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 16: Výsledky endoskopického zlepšenia po indukčnej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs. UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA45	-	15,1*	99	61 % (33 – 85)
TOF10		4,8*	80	33 % (14 – 62)
UST6		3,7*	72	28 % (11 – 56)
VED300		1,2*	25	11 % (4 – 26)
PBO		-	12	9 % (5 – 18)

\*štatisticky významné výsledky

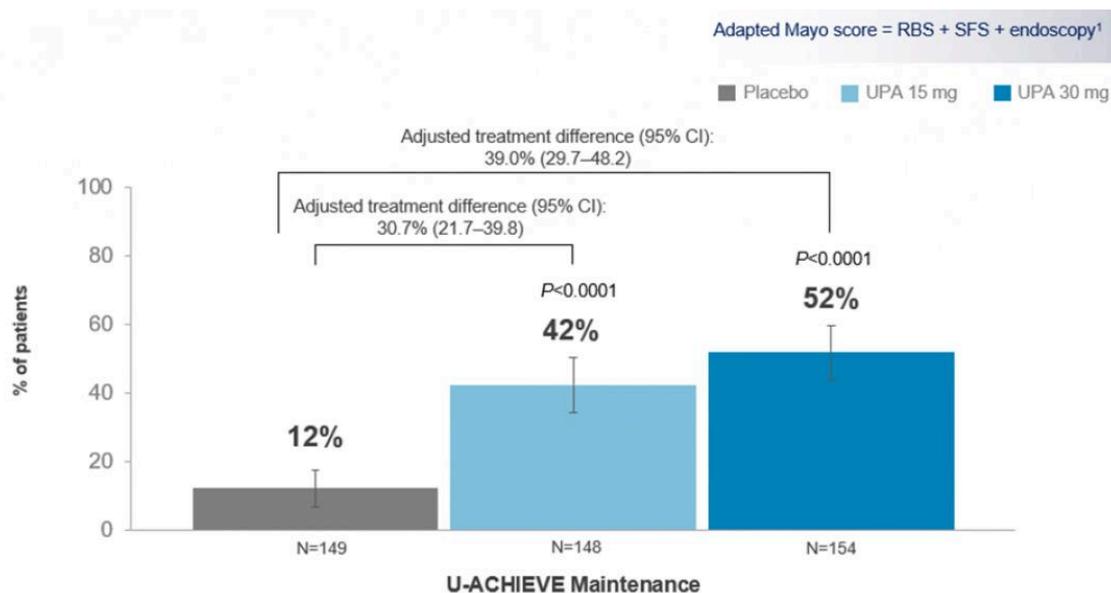
Zdroj: [43, 44]

### Udržiavacia liečba

#### Klinická remisia [10, 43, 44, 47]

V ramene s PBO v štúdiu UC1 si v 52. týždni dosiaholo klinickú remisiu 18 (12 %) pacientov, v ramene UPA15 63 (42 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 30,7 % (95 % CI 21,7 – 39,8;  $p < 0,0001$ ), v ramene s UPA30 80 (52 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 39,0 % (95 % CI 29,7 – 48,2;  $p < 0,0001$ ) (Obrázok 6).

Obrázok 6: Klinická remisia v 52. týždni udržiavacej liečby v štúdiu UC1



Zdroj: [10]

Predpokladaná miera klinickej remisie po udržiavacej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 17: Výsledky klinickej remisie po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA30	-		19,4*	93	66 % (35 – 90)
UPA15		-	15,4*	87	61 % (30 – 87)
VED300Q8W			8,2*	74	45 % (21 – 75)
VED300Q4W			8,0*	71	45 % (17 – 78)
TOF10			4,7*	55	32 % (14 – 59)
UST90Q8W		*	3,2*	39	24 % (10 – 48)
TOF5		*	2,6	30	21 % (8 – 45)
UST90Q12W		*	1,9	20	16 % (6 – 36)
PBO		*	-	2	9 % (6 – 14)

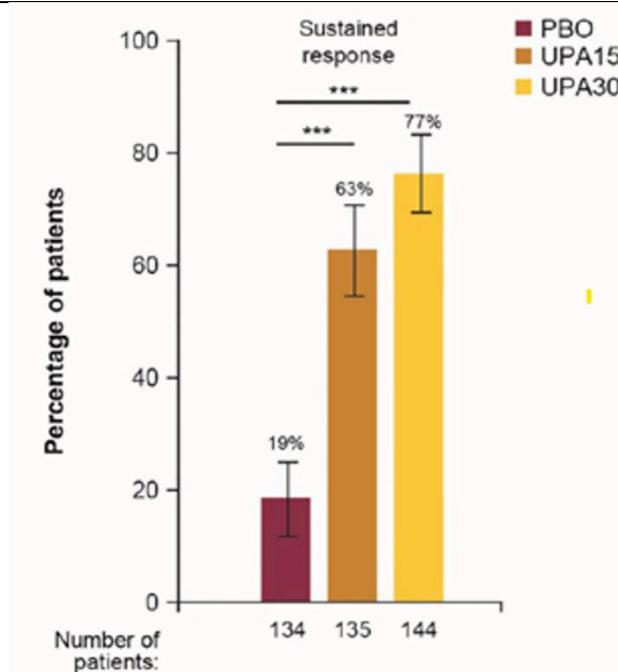
\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

### Klinická odpoveď

Klinickú odpoveď (podľa adaptovaného Mayo skóre) si v 52. týždni udržiavacej liečby v ramene s PBO udržalo 25 (19 %) pacientov, v ramene UPA15 85 (63 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 44,6 % (95 % CI 34,5 – 54,7;  $p < 0,0001$ ), v ramene s UPA30 110 (77 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 56,6 % (95 % CI 47,2 – 66,0;  $p < 0,0001$ ) (Obrázok 7).

Obrázok 7: Klinická odpoveď v 52. týždni udržiavacej liečby v štúdiu UC1



Zdroj: [10]

Predpokladaná miera klinickej odpovede po udržiavacej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 18). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 18: Výsledky klinickej odpovede po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA30	-		12,1 *	93	78 % (54 – 91)
TOF10			8,7 *	84	71 % (47 – 88)
UPA15		-	7,4 *	76	68 % (42 – 86)
TOF5			4,8 *	59	58 % (33 – 80)
VED300Q8W			4,3 *	55	55 % (30 – 79)
VED300Q4W			3,8 *	49	52 % (24 – 79)
UST90Q8W			3,0 *	37	46 % (24 – 69)
UST90Q12W			2,0 *	21	37 % (18 – 61)
PBO				1	22 % (15 – 31)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

#### Endoskopická remisia [10, 47]

Endoskopickú remisiu si v 52. týždni udržiavacej liečby udržalo v ramene s PBO 8 (6 %) pacientov, v ramene UPA15 36 (24 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 18,7 % (95 % CI 11,0 – 26,4;  $p < 0,0001$ ), v ramene s UPA30 40 (26 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 19,4 % (95 % CI 11,7 – 27,2;  $p < 0,0001$ ).

#### Endoskopické zlepšenie [10, 47]

Endoskopické zlepšenie si v 52. týždni udržiavacej liečby udržalo v ramene s PBO 22 (14 %) pacientov, v ramene UPA15 72 (49 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 34,4 % (95 % CI 25,1 – 43,7;  $p < 0,0001$ ), v ramene s UPA30 95 (62 %) pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 46,3 % (95 % CI 36,7 – 55,8;  $p < 0,0001$ ).

Predpokladaná miera endoskopického zlepšenia po udržiavacej liečbe UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 19: Výsledky endoskopického zlepšenia po udržiavacej liečbe v NMA, po predchádzajúcej biologickej liečbe

Intervencia	OR vs UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UPA30	-		14,6 *	93	70 % (42 – 90)
VED300Q4W			9,6 *	82	61 % (29 – 87)
UPA15		-	9,5 *	81	61 % (32 – 85)
VED300Q8W			7,1 *	73	53 % (26 – 80)
TOF10			4,8 *	62	44 % (21 – 71)
TOF5			3,1 *	43	33 % (14 – 61)
UST90Q8W			2,8 *	41	31 % (14 – 57)
UST90Q12W			1,2 *	11	16 % (6 – 36)
PBO				5	14 % (9 – 22)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

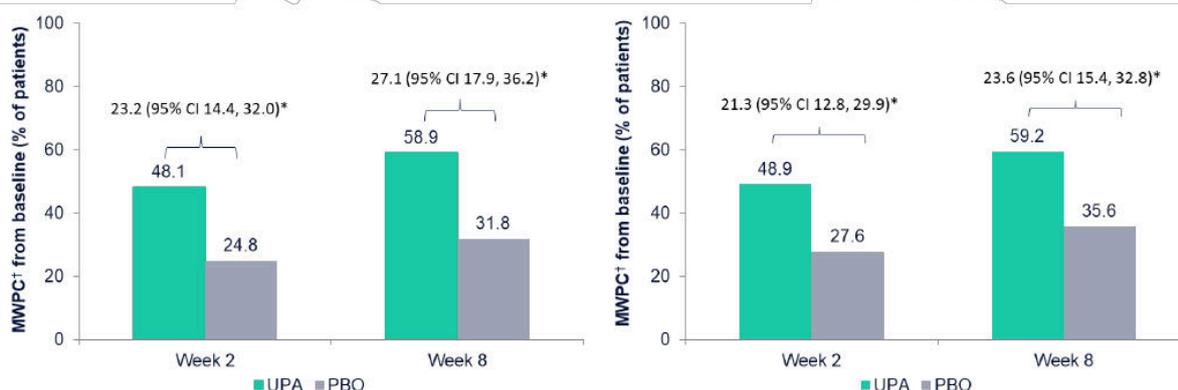
#### 4.2.4. Výsledky kvality života (D0012, D0013) [10, 47]

##### Zmena FACIT-F skóre [10]

Významnú zmenu pre pacienta (z angl. Meaningful Within-Person Change, MWPC) dosiahlo v 2. týždni indukčnej liečby v UC1 v ramene UPA45 48,1 % pacientov a v ramene s PBO 24,8 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 23,2 % (95 % CI 14,4 – 32,0;  $p < 0,0001$ ), v UC2 v ramene UPA45 48,9 % pacientov a v ramene s PBO 27,6 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 21,3 % (95 % CI 12,8 – 29,9;  $p < 0,0001$ ).

MWPC dosiahlo v 8. týždni indukčnej liečby v UC1 v ramene UPA45 58,9 % pacientov a v ramene s PBO 31,8 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 27,1 % (95 % CI 17,9 – 36,2;  $p < 0,0001$ ), v UC2 v ramene UPA45 59,2 % pacientov a v ramene s PBO 35,6 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 23,6 % (95 % CI 15,4 – 32,8;  $p < 0,0001$ ) (Obrázok 8).

Obrázok 8: Zlepšenia oproti východiskovej hodnote FACIT-F v 2. a 8. týždni indukčnej liečby v štúdiách UC1 a UC2



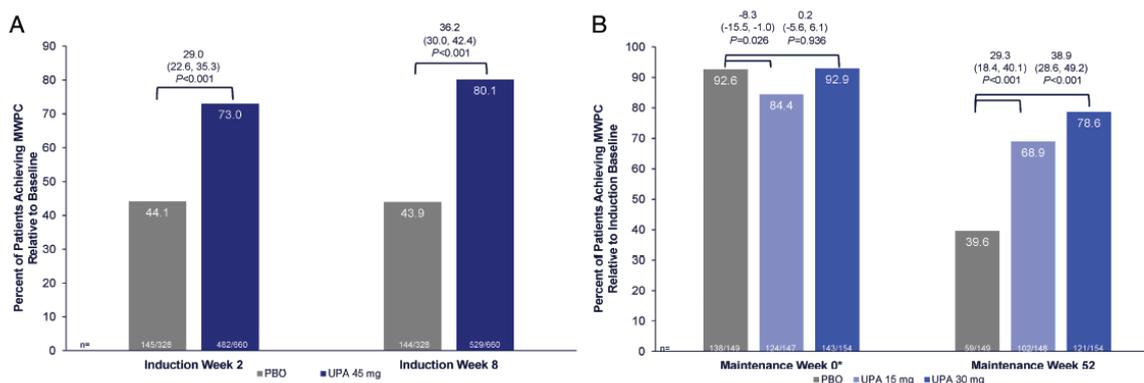
Zdroj: [10]

### IBDQ

MWPC dosiahlo v 2. týždni indukčnej fázy liečby v ramene UPA45 73 % pacientov a v ramene s PBO 44,18 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 29,0 % (95 % CI 22,6 – 35,3;  $p < 0,001$ ). V 8. týždni indukčnej fázy liečby dosiahlo MWPC v ramene UPA45 80,1 % pacientov a v ramene s PBO 43,9 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 36,2 % (95 % CI 30,0 – 42,4;  $p < 0,0001$ ), v UC2 v ramene UPA45 59,2 % pacientov a v ramene s PBO 35,6 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 23,6 % (95 % CI 15,4 – 32,8;  $p < 0,001$ ) (Obrázok 9 A).

MWPC dosiahlo v 0. týždni udržiavacej liečby v ramene PBO 92,6 v ramene UPA15 84,4 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol -8,3 % (95 % CI -15,5 – -1,0;  $p = 0,026$ ), v ramene UPA30 92,9 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 0,2 % (95 % CI -5,6, 6,1;  $p = 0,936$ ). MWPC dosiahlo v 52. týždni udržiavacej liečby v ramene PBO 39,6 % pacientov v ramene UPA15 68,9 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 29,3 % (95 % CI 18,4 – 40,1;  $p < 0,001$ ), v ramene UPA30 78,6 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 38,9 % (95 % CI 28,6 – 49,2;  $p < 0,001$ ) (Obrázok 9 B).

Obrázok 9: Podiel pacientov s MWPC v IBDQ skóre oproti východiskovej hodnote v 2. a 8. týždni indukčnej liečby a v 0. a 52. týždni udržiavacej liečby



Zdroj: [10]

V NMA dodanej DR pre potreby hodnotenia nebolo hodnotené porovnanie kvality života pacientov počas liečby UPA a komparátormi.

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [30, 49]

Pri dávkach zodpovedajúcich 60 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne boli nežiaduce reakcie porovnateľné s nežiaducimi reakciami pozorovanými pri nižších dávkach a neboli zistené žiadne špecifické toxické účinky. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií. Pacienti, u ktorých sa objavia nežiaduce reakcie, majú dostať náležitú liečbu.

Liek Rinvoq je pod dodatočným monitorovaním a podlieha intenzívnejšiemu monitorovaniu podľa EMA. Vzhľadom na zvýšené riziko MACE a VTE a malignity počas liečby pacientov nad 65 rokov tofacitinibom, sú lieky s mechanizmom účinku inhibície JAK dodatočne monitorované. V súčasnosti nebolo dokázané zvýšené riziko pri iných liekoch, ako pri tofacitinibe.

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Zahnuté klinické štúdie

Hodnotenie bezpečnosti v porovnaní s PBO bolo vykonané v štúdiách U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH, ktoré sú charakterizované vyššie. Hodnotenie bezpečnosti v porovnaní s komparátormi bolo vykonané v NMA, ktorú dodal DR ako súčasť žiadosti, pričom dostupná je aj publikácia Panaccione et al.

#### Hodnotený ukazovateľ

Ukazovatele boli sledované a hodnotené zvlášť pre indukčnú a udržiavaciu fázu liečby.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:

- závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events, SAE)
- nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, AE)

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Frekvencia výskytu závažných infekcií.

NMA zahŕňala sekundárny cieľ určiť komparatívnu bezpečnosť UPA oproti relevantným komparátorom oddelene v rámci indukčnej a udržiavacej liečby.

#### 4.3.2. Výsledky bezpečnosti (C0008) [10, 40, 41, 42]

#### Indukčná liečba

Najčastejšie hlásené AE s výskytom nad 5 % v UC1 boli v ramene s UPA: nazofaryngitída, zvýšenie kreatínfosfokinázy a akné. V štúdiu UC2 bolo najčastejšie hláseným AE akné. Podrobné informácie o nežiaducich udalostiach počas indukčnej liečby je na obrázku nižšie (Obrázok 10).

Obrázok 10: Nežiaduce udalosti počas indukčnej fázy liečby v štúdiách UC1 a UC2

Vedľajšie účinky, n (%)	U-ACHIEVE indukcia		U-ACCOMPLISH	
	Placebo (n=155)	Upadacitinib 45 mg OD (n=319)	Placebo (n=177)	Upadacitinib 45 mg (n=344)
Vedľajšie účinky	96 (62%); 883.1	180 (56%); 898.0	70 (40%); 638.5	182 (53%); 738.5
Závažné vedľajšie účinky	9 (6%); 62.1	8 (3%); 16.3	8 (5%); 45.6	11 (3%); 20.9
Vedľajšie účinky vedúce k prerušeniu liečby	14 (9.0) [66.6]	6 (2%); 14.3	9 (5%); 57.0	6 (2%); 19.0
Smrť <sup>a</sup>	0	0	0	0
Najčastejšie vedľajšie účinky (hlásené u ≥5% pacientov v ktoromkoľvek z liečebných skupín medzi štúdiami)				
Nazofaryngitída	6 (4%)	15 (5%)	4 (2%)	13 (4%)
Elevácia kreatínkinázy	3 (2%)	16 (5%)	2 (1%)	16 (5%)
Zhoršenie UC	21 (14%)	3 (<1%)	8 (5%)	6 (2%)
Infekcia horných dýchacích ciest	7 (5%)	8 (3%)	1 (1%)	7 (2%)
Akné	1 (1%)	15 (5%)	3 (2%)	24 (7%)
Artralgia	6 (4%)	5 (2%)	3 (2%)	5 (1%)
Bolesť hlavy	4 (3%)	13 (4%)	9 (5%)	8 (2%)
Anémia	9 (6%)	8 (3%)	4 (2%)	14 (4%)

Údaje sú n (%); udalostí na 100 osoborokov alebo n (%); <sup>a</sup> Zahŕňa úmrtia bez liečby

Zdroj: [10, 47]

Predpokladaná miera AE počas indukčnej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 20). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 20: Výsledky výskytu všetkých AE počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
VED300		0,7	80,2	45 % (35 – 567)
UST6		1,0	44,1	52 % (40 – 64)
PBO		-	39,5	53 % (45 – 60)
TOF10		1,0	33,4	54 % (43 – 64)
<b>UPA45</b>	<b>-</b>	<b>1,1</b>	<b>22,3</b>	<b>56 % (45 – 66)</b>

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera ukončenia liečby v dôsledku AE počas indukčnej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 21: Výsledky ukončenia indukčnej liečby v dôsledku AE v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
<b>UPA45</b>	<b>-</b>	<b>0,2</b> *	<b>90,1</b>	<b>1,1 % (0,4 – 2,8)</b>
VED300		0,7	52,0	2,9 % (0,7 – 10,2)
TOF10		1	33,6	4,1 % (1,6 – 11,1)
PBO		-	28,8	4,2 % (2,8 – 6,2)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera výskytu závažných AE počas indukčnej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 22: Výsledky vo výskytu závažných AE počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UST6		0,5	74,1	3,0 % (1,1 – 8,1)
<b>UPA45</b>	<b>-</b>	<b>0,5</b>	<b>66,9</b>	<b>3,5 % (1,4 – 8,4)</b>
VED300		0,6	59,8	3,9 % (1,5 – 9,8)
TOF10		0,6	57,2	4,0 % (1,7 – 9,5)
PBO		-	23,2	6,2 % (3,8 – 10,0)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera výskytu závažných infekcií počas indukčnej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 23: Výsledky vo výskyte závažných infekcií počas indukčnej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA45 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UST6		0,2	80,9	0,2 % (0,0 – 1,6)
VED300		0,3	68,9	0,4 % (0,0 – 2,0)
TOF10		0,6	47,9	0,7 % (0,2 – 2,6)
<b>UPA45</b>	<b>-</b>	<b>0,9</b>	<b>33,2</b>	<b>0,9 % (0,2 – 3,4)</b>
PBO		-	22,9	1,1 % (0,5 – 2,5)

\* štatisticky signifikantné výsledky

Zdroj: [43, 44]

## Udržiavacia liečba

Medzi najčastejšie hlásené AE s výskytom nad 5 % počas udržiavacej fázy UC1 patrilo v ramenách s UPA zhoršenie UC, nazofaryngitída, zvýšenie kreatínfosfokinázy a zápal horných dýchacích ciest. Podrobné informácie o nežiaducich udalostiach pri indukčnej fáze liečby sú obrázku nižšie (Obrázok 11).

Obrázok 11: Nežiaduce udalosti počas udržiavacej fázy liečby v štúdiu UC1

	Placebo (n=149)	Upadacitinib 15 mg OD (n=148)	Upadacitinib 30 mg OD (n=154)
<b>Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou</b>			
Vedľajšie účinky	113 (76%); 492.2	115 (78%); 304.2	121 (79%); 304.9
Závažné vedľajšie účinky	19 (13%); 27.5	10 (7%); 9.2	9 (6%); 6.7
Vedľajšie účinky vedúce k prerušeniu liečby	17 (11%); 20.6	6 (4%); 5.9	10 (6%); 7.4
Smrť <sup>a</sup>	0	0	0
<b>Najčastejšie vedľajšie účinky (hlásené u ≥5% pacientov v ktoromkoľvek z liečebných skupín medzi štúdiami)</b>			
Nazofaryngitída	15 (10%)	18 (12%)	22 (14%)
Elevácia kreatínkinázy	3 (2%)	9 (6%)	13 (8%)
Zhoršenie UC	45 (30%)	19 (13%)	11 (7%)
Infekcia horných dýchacích ciest	6 (4%)	7 (5%)	9 (6%)
Akné	6 (4%)	4 (3%)	6 (4%)
Artralgia	15 (10%)	9 (6%)	5 (3%)
Bolesť hlavy	6 (4%)	4 (3%)	5 (3%)
Anémia	6 (4%)	7 (5%)	1 (<1%)

Údaje sú n (%); udalostí na 100 osoborokov alebo n (%); a Zahŕňa úmrtia bez liečby

Zdroj: [10, 47]

Predpokladaná miera výskytu všetkých AE počas udržiavacej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 24). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 24: Výsledky výskytu všetkých AE počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs. UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UST90Q12W			0,6	90,4	53 % (30 – 76)
TOF5			0,9	73,0	62 % (38 – 81)
VED300Q4W			0,9	69,6	63 % (37 – 83)
UST90Q8W			0,9	66,9	64 % (39 – 83)
PBO			-	63,8	66 % (50 – 79)
VED300Q8W			1,0	58,0	67 % (45 – 83)
<b>UPA15</b>		-	<b>1,1</b>	<b>53,3</b>	<b>68 % (43 – 86)</b>
<b>UPA30</b>	-		<b>1,2</b>	<b>49,5</b>	<b>69 % (44 – 86)</b>
TOF10			1,3	41,5	71 % (47 – 87)

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera ukončenia liečby v dôsledku AE počas udržiavacej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 25). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 25: Výsledky ukončenia udržiavacej liečby v dôsledku AE v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs. UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
UST90Q8W			0,2 *	88,5	1,7 % (0,40 – 5,78)
<b>UPA15</b>		-	<b>0,3</b>	<b>77,8</b>	<b>2,4 % (0,6 – 8,2)</b>
VED300Q4W			0,3	75,2	2,7 % (0,7 – 8,5)
VED300Q8W			0,4 *	71,8	3,0 % (1,1 – 7,6)
TOF5			0,4	67,6	3,3 % (1,2 – 8,9)
UST90Q12W			0,4	67,4	3,2 % (1,0 – 9,8)
TOF10			0,5	64,4	3,5 % (1,26 – 9,4)
<b>UPA30</b>	-		<b>0,5</b>	<b>57,5</b>	<b>4,2 % (1,2 – 12,3)</b>
PBO			-	29,1	7,4 % (4,54 – 11,70)

\* štatisticky významné výsledky

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera výskytu závažných AE počas udržiavacej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 26). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 26: Výskyt závažných AE počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs. UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
<b>UPA30</b>	-		<b>0,4</b>	<b>84,1</b>	<b>3,8 % (1,2 – 3,8)</b>
<b>UPA15</b>		-	<b>0,5</b>	<b>78,1</b>	<b>4,4 % (1,5 – 4,4)</b>
VED300Q4W			0,6	67,7	5,6 % (1,9 – 5,6)
VED300Q8W			0,7	57,4	6,7 % (3,0 – 6,7)
UST90Q12W			0,7	57,3	6,7 % (2,3 – 6,7)
TOF5			0,8	56,1	6,8 % (2,2 – 6,8)
TOF10			0,8	49,8	7,5 % (2,5 – 7,5)
UST90Q8W			0,9	48,9	7,6 % (2,7 – 7,6)
PBO			-	37,7	8,7 % (6,0 – 8,7)

Zdroj: [43, 44]

Predpokladaná miera výskytu závažných infekcií počas udržiavacej liečby UPA a komparátormi a porovnanie s PBO na základe NMA je v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). Intervencie sú v tabuľke zoradené podľa SUCRA skóre.

Tabuľka 27: Výsledky vo výskyte závažných infekcií počas udržiavacej liečby v NMA, v celkovej populácii

Intervencia	OR vs. UPA30 Medián (95 % CrI)	OR vs. UPA15 Medián (95 % CrI)	OR vs PBO Medián (95 % CrI)	SUCRA skóre (%)	Predpokladaná miera absolútneho výsledku Medián (95 % CrI)
VED300Q4W			0,5	67,2	0,9 % (0,1 – 5,7)
TOF10			0,4	67,0	0,8 % (0,0 – 10,8)
<b>UPA30</b>	-		<b>0,6</b>	<b>61,1</b>	<b>1,2 % (0,24– 5,3)</b>
UST90Q8W			0,7	57,3	1,3 % (0,2 – 7,5)
VED300Q8W			0,8	52,2	1,5 % (0,3– 7,0)
<b>UPA15</b>		-	<b>0,8</b>	<b>51,6</b>	<b>1,5 % (0,4 – 6,5)</b>
TOF5			1,0	45,7	1,9 % (0,2 – 17,5)
PBO			-	44,3	1,9 % (1,2 – 3,1)
UST90Q12W			1,5	29,9	2,9 % (0,7 – 13,4)

Zdroj: [43, 44]

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Validita klinických dát

#### Interná validita

Klinické štúdie U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH [5, 40, 41]

Externá hodnotiacia skupina (z angl. External Assessment Group, EAG) pre NICE považuje metodologický dizajn štúdií za dobrý. Nerovnováha medzi ramenami bola v ukončení liečby, v indukčnej štúdií UC1 prerušilo liečbu 4,1 % pacientov v skupine s UPA a 13,0 % pacientov v skupine s PBO. V UC2 v indukčnej fáze ukončilo liečbu 3,2 % pacientov v ramene s UPA a 7,5 % pacientov v skupine s PBO. Podiel pacientov, ktorí prerušili udržiavaciu liečbu v UC1 bolo 33,1 % v ramene UPA15, 21,4 % v ramene UPA30 a 65,8 % v skupine s PBO. Hlavným dôvodom prerušenia liečby PBO a UPA15 bola nedostatočná účinnosť. EAG považuje prístup štatistického hodnotenia za primeraný [5, str. 373].

NMA [5, 43]

Pri výbere štúdií pre zahrnutie v NMA vybrali autori RCT, ktoré reportovali účinnosť a bezpečnosť následnej liečby dospelých pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou UC. Autori NMA pri ukazovateľoch, pre ktoré boli odstupné dáta, použili rozdelenie populácie na pacientov ktorí boli liečení konvenčnou a/alebo biologickou liečbou. Pre potreby nášho hodnotenia, vzhľadom na požadované IO, nám bola dodaná NMA zameraná na hodnotenie účinnosti u pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou. Výsledky pacientov bez predchádzajúcej liečby sú publikované v NMA Panaccione et al., vzhľadom na žiadané indikačné obmedzenie ich však nereportujeme. Iné rozdelenie populácií pacientov podľa iných ukazovateľov, ktoré mohli ovplyvniť výsledky neboli zohľadnené. Výsledky pre UPA pochádzali z post hoc analýzy patientskych dát zo štúdií U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH. Siete pre hodnotenie prínosu a bezpečnosti majú tvar hviezdy a zahŕňajú štúdie so všetkými relevantnými komparátormi, ktorých porovnanie je prepojené cez ramená s placebom. Trvanie liečby bolo v štúdiách odlišné, v indukčnej fáze bolo v rozmedzí 6 až 10 týždňov, v udržiavacej fáze bolo v rozmedzí 44 až 54 týždňov. Dodaná NMA neobsahuje porovnanie kvality života pacientov v dôsledku liečby UPA a komparátormi.

Z technického reportu NMA nie sú zrejmi autori analýzy ani či bola NMA vytvorená na objednávku DR. Postup systematického prehľadu literatúry (z angl. Systematic Literature Review, SLR) a ich hodnotenie neboli v dokumente dodanom DR podrobne opísané, nakoľko sa odvoláva na samostatný report SLR, ktorý nám nebol dodaný. Nebolo preto zrejmé, či bolo SLR robené nezaujato a viacerými autormi nezávisle. V publikácii od Panaccione et al. je uvedené, že SLR bola vykonaná 2 nezávislými výskumníkmi. SLR bolo vykonané podľa usmernení Cochrane [50], Centra pre Posúdenie a šírenie Univerzity v Yorku [51] a NICE [52] s vyhľadávaním RCT štúdií v anglickom jazyku, ktoré reportovali klinickú účinnosť/bezpečnosť relevantných intervencií u dospelých pacientov pomocou platformy Ovid v relevantných databázach.

EAG zhodnotila, že si je vedomá heterogenity v PBO ramenách, avšak nenašla zatiaľ účinný spôsob, ako by sa to mohlo zohľadniť alebo vyriešiť [5, str. 382].

Podľa autorov NMA udržiavacej fázy štúdie je významným zdrojom heterogenity spôsob, akým boli štúdie navrhnuté a uskutočnené: treat-through (TT) dizajn a dizajn re-randomizovaného respondéra (RR). Autori použili prístup, pri ktorom upravili cieľové ukazovatele udržiavacej fázy liečby z randomizovanej klinickej štúdie s RR podľa pravdepodobnosti indukčnej odpovede na napodobňovanie výsledkov randomizovaných klinických štúdií. Tento prístup prevzal pozorované údaje z TT randomizovaných klinických štúdií s RR z publikácií v pôvodnej podobe. Pozorované údaje z randomizovaných klinických skúšaní boli upravené na základe predpokladu, že počet respondérov na konci indukcie je náhradou za celkový počet pacientov vstupujúcich do udržiavacej liečby. Teda použité boli klinické výsledky pre podskupinu odpovedajúci na indukčnú liečbu. Validita NMA je zhodnotená v tabuľke, ktorá je prílohou hodnotenia (Tabuľka 52).

## Externá validita

Klinické štúdie U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH [5, 40, 41]

Štúdie U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH mali medzinárodnú participáciu a zapojení boli aj pacienti zo Slovenska.

EAG považuje rozdelenie pacientov do jednotlivých ramien za vyvážené [5, str. 373].

Nakoľko nemáme informácie o súbežnej a podpornej liečbe v slovenskej praxi, nevieme overiť, či je podobná ako v štúdiách (povolené boli kortikosteroidy, antibiotiká, 5-ASA a metotrexát a nebol povolený AZA a 6-MP).

NMA [5, 43, 44]

Medzi možné zdroje heterogenity patrí definícia ukazovateľov, dizajn udržiavacej fázy liečby a charakteristika populácie v štúdiách.

Pri porovnaní charakteristík pacientov v každom ramene skúšania zahrnutého v NMA v indukčnej fáze sa ukázalo, že pacienti boli v porovnateľnom veku (rozsah od 39,7 do 44,4 rokov), mali odlišné trvanie ochorenia (priemer 6,0 až 9,1 rokov) a podiel pacientov s rozsiahlou kolitídou alebo pankolitídou (48,6 % až 64,6 %) a výrazne odlišnú mieru súbežného užívania liekov (imunomodulátory: 0,9 % až 53,7 %, kortikosteroidov: 30,5 % až 55,6 %).

V udržiavacej liečbe boli do 4 štúdií zaradení iba biologicky doteraz neliečení pacienti (pri intervenciách, ktoré pre toto hodnotenie nie sú relevantné), zatiaľ čo do zostávajúcich štúdií boli zaradení pacienti bez predchádzajúcej biologickej liečby aj pacienti vystavení biologickej liečbe. Iba v 3 štúdiách sa použil dizajn štúdie s liečbou TT, pričom zvyšné štúdie opätovne randomizovali pacientov, ktorí vstúpili do udržiavacej fázy. Pacientska populácia v štúdiách v udržiavacej fáze mala mierne odlišný priemerný vek (rozsah od 39,4 do 45,2 rokov), odlišné trvanie ochorenia (v priemere 6,7 až 9,9 rokov), podiel pacientov s rozsiahlou kolitídou alebo pankolitídou (42,6 % až 65,1 %) a výrazne odlišnú mieru súbežnej medikácie (imunomodulátory: 0,0 % až 54,5 %, kortikosteroidy: 31,7 % až 60,5 %).

Bezpečnosť je v NMA hodnotená na celkovej populácii bez zohľadnenia predchádzajúcej biologickej liečby.

### 4.4.2. Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha nerandomizovaná, zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 U-ACTIVATE (NCT03006068) na hodnotenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti UPA v porovnaní s PBO. Začiatok štúdie bol 01/2017 a ukončenie štúdie je predpokladané na 07/2027. Aktuálne nie sú dostupné výsledky tejto štúdie [42].

### 4.4.3. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. V PICO bolo oproti zverejnenému protokolu špecifikované, že ukazovatele klinickej účinnosti a bezpečnosti boli sledované zvlášť v indukčnej a zvlášť v udržiavacej fáze liečby.

### 4.4.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

UPA preukázal prínos v indukčnej liečbe v porovnaní s VED, TOF a UST. V udržiavacej liečbe preukázal UPA prínos v porovnaní s TOF a UST a nepreukázal prínos v porovnaní s VED. V porovnaní s PBO dosiahol UPA v štúdiách U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH prínos v indukčnej aj v udržiavacej liečbe.

Nakoľko nie sú dostupné štúdie s priamym porovnaním UPA s relevantnými komparátormi, účinnosť bola hodnotená na základe NMA dodanej DR ako aj jej publikovaných výsledkoch pre patientsku populáciu s predchádzajúcou biologickou liečbou.

#### Indukčná liečba:

- V **klinickej remisii** ■■■ UPA45 štatisticky významný prínos voči VED300 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významné výsledky v porovnaní s TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a UST6 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **klinickej odpovedi** ■■■ UPA45 prínos voči VED300 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a UST6 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **endoskopickom zlepšení** ■■■ UPA45 prínos voči VED300 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a UST6 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).

#### Udržiavacia liečba:

- V **klinickej remisii** ■■■ **UPA30** štatisticky významný prínos voči TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči UPA15 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **klinickej remisii** ■■■ **UPA15** štatisticky významný prínos voči UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči UPA30 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **klinickej odpovedi** ■■■ **UPA30** štatisticky významný prínos voči UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči TOF 10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UPA15 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **klinickej odpovedi** ■■■ **UPA15** štatisticky významný prínos voči UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči UPA30 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **endoskopickom zlepšení** ■■■ **UPA30** štatisticky významný prínos voči TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), UPA15 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).
- V **endoskopickom zlepšení** ■■■ **UPA15** štatisticky významný prínos voči UST90Q12W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a ■■■ štatisticky významný prínos voči UPA30 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q4W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), VED300Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■), TOF5 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a UST90Q8W (OR ■■■; 95 % CrI ■■■).

Tieto výsledky porovnávajú prínos UPA voči jednotlivým komparátormi, avšak pri modelovaní prínosu vychádza DR z účinnosti voči PBO, z ktorého prepočítava predpokladanú mieru absolútneho výsledku, ktorá v konečnom dôsledku vstupuje do ekonomického modelu.

Pri porovnaní UPA a komparátorov voči PBO je vo viacerých prípadoch štatistická významnosť prínosu UPA odlišná ako pri porovnaní prínosu UPA voči komparátormi. V prípade klinickej remisie po indukčnej liečbe ■■■ UPA45 ■■■, pričom pri porovnaní jednotlivých intervencií s PBO boli všetky výsledky štatisticky významné.

V klinických štúdiách U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH bola účinnosť UPA porovnávaná voči PBO. Klinickú remisiu, ako primárny ukazovateľ účinku, dosiahol väčší počet pacientov liečených UPA (26 % resp. 33 % v 8. týždni, pri UPA15 42 % a pri UPA30 52 % v 52. týždni) ako pacientov v ramene s PBO (5 % resp. 4 % v 8. týždni a 12 % v 52. týždni). V sekundárnych ukazovateľoch účinku ako je dosiahnutie klinickej odpovede, endoskopickej remisie a endoskopického zlepšenia boli ukazovatele dosiahnuté u významne vyššieho počtu pacientov v ramenách s UPA v porovnaní s ramenami s PBO v indukčnej aj udržiavacej liečbe.

V dodanej ani publikovanej NMA nebolo porovnanie kvality života pri liečbe UPA a komparátormi.

Kvalita života bola v ramene s UPA vyššia v porovnaní s ramenom PBO. Významnú zmenu v rámci osoby dosiahlo v U-ACHIEVE v 8. týždni indukčnej liečby v ramene UPA45 58,9 % pacientov a v ramene s PBO 31,8 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 27,1 % (95 % CI 17,9 – 36,2;  $p < 0,0001$ ), v U-ACCOMPLISH dosiahlo zmenu v ramene UPA45 59,2 % pacientov a v ramene s PBO 35,6 % pacientov, upravený rozdiel v liečbe bol 23,6 % (95 % CI 15,4 – 32,8;  $p < 0,0001$ ).

Bezpečnosť v porovnaní s komparátormi bola hodnotená na základe NMA.

- Pri indukčnej liečbe ■■■ preukázané štatisticky významné rozdiely v predpokladanej miere výskytu všetkých AE, výskytu závažných AE a výskytu závažných infekcií pri porovnaní UPA45 s VED300, UST6 a TOF10.
- Pri porovnaní miery ukončenia liečby v dôsledku AE v indukčnej liečbe, ■■■ ukončenie v dôsledku AE pri UPA45 štatisticky významne ■■■ ako pri liečbe TOF10 (OR ■■■; 95 % CrI ■■■) a tiež pri PBO (OR ■■■; 95 % CrI ■■■). UPA45 ■■■ štatisticky lepšie výsledky v znížení ukončenia liečby v dôsledku AE voči VED300. Nie je dostupné porovnanie voči UST6.
- V udržiavacej liečbe ■■■ preukázané štatisticky významné rozdiely v predpokladanej miere výskytu všetkých AE, výskytu závažných AE a výskytu závažných infekcií a ukončenia liečby v dôsledku AE pri porovnaní UPA30 alebo UPA15 s VED300Q8W, VED300Q4W, UST90Q12W, UST90Q8W, TOF5 ani TOF10.

Pri porovnaní bezpečnosti na základe klinických štúdií U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH dosiahol UPA podobnú mieru AE ako pri PBO v indukčnej aj udržiavacej liečbe.

Kvalita klinických štúdií bola pre hodnotenie prínosu a bezpečnosti UPA voči PBO dostatočná. Rozdiel medzi ramenami bol vo vyššom ukončení pacientov v ramene s PBO v porovnaní s ramenom intervencie. Validitu klinických štúdií znižuje skutočnosť, že prínos UPA nebol dokazovaný voči aktívnemu komparátoru.

V NMA bola zohľadnená predchádzajúca biologická liečba pacientov, okrem hodnotenia bezpečnosti vzhľadom na nedostatočné dáta. V NMA neboli zohľadnené iné patientske charakteristiky, ako napríklad súbežná medikácia, trvanie ochorenia, alebo rozsah ochorenia, ktoré by mohli ovplyvniť výsledky. Trvanie liečby bolo v štúdiách odlišné, v indukčnej fáze bolo v rozmedzí 6 až 10 týždňov, v udržiavacej fáze bolo v rozmedzí 44 až 54 týždňov. Pri udržiavacej fáze liečby bol odlišný dizajn jednotlivých štúdií vstupujúcich do NMA, čo sa snažili autori NMA zohľadniť, avšak táto heterogenita prináša so sebou istú neistotu. Ďalším zdrojom heterogenity mohla byť definícia ukazovateľov. Z NMA však nie je zrejme nevyvážené reportovanie výsledkov alebo zaujatostí.

## 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

**UPA pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti 1 UPA:**

- ICUR vo výške [redacted] eur/QALY v porovnaní s VED i.v. (+ [redacted] QALY),
- prínos QALY v hodnote [redacted] pri nižších nákladoch o [redacted] eur v porovnaní s TOF, teda bol dominantný,
- ICUR vo výške [redacted] eur/QALY v porovnaní s UST (+ [redacted] QALY).

Prahová hodnota v nastavení DR bola 60,6-tisíc eur/QALY. V predloženom modeli sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie odpovedal klinickej praxi.

Podľa NIHO preferovaného nastavenia ekonomického modelu pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY dosahuje UPA ICUR

- [redacted] eur/QALY voči VED i.v., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
- [redacted] eur/QALY voči VED s.c., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
- [redacted] eur/QALY voči TOF, pri prahovej hodnote 40,4-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),
- [redacted] eur/QALY voči UST, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+ [redacted] QALY),

**Aby bol UPA nákladovo efektívny podľa §7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za balenie lieku Rinvoq môže byť maximálne vo výške [redacted] eur, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti navrhovanej úhrade [redacted] eur za balenie a zľavu [redacted] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 654 eur za 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 so strednou 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] % voči požadovanej úhrade), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z neistoty hodnotenia dlhodobého prínosu v 60-ročnom horizonte na základe dát účinnosti po 52 týždňoch, z nízkej validity sieťovej meta-analýzy, z neistoty v použitej kvalite života, či nezahrnutia následnej liečby.

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

### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý je zložený z rozhodovacieho stromu pre indukčnú fázu liečby (Obrázok 12) a Markovovho modelu pre dlhodobú liečbu (Obrázok 13). Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne, model používa dĺžku roku 365 dní.

Pacienti začínajú indukčnú liečbu UPA alebo komparátorom vstupom do rozhodovacieho stromu. Na konci indukčnej fázy liečby sú pacienti v stavoch

- remisia,
- odpoveď bez remisie,
- bez odpovede = aktívna UC.

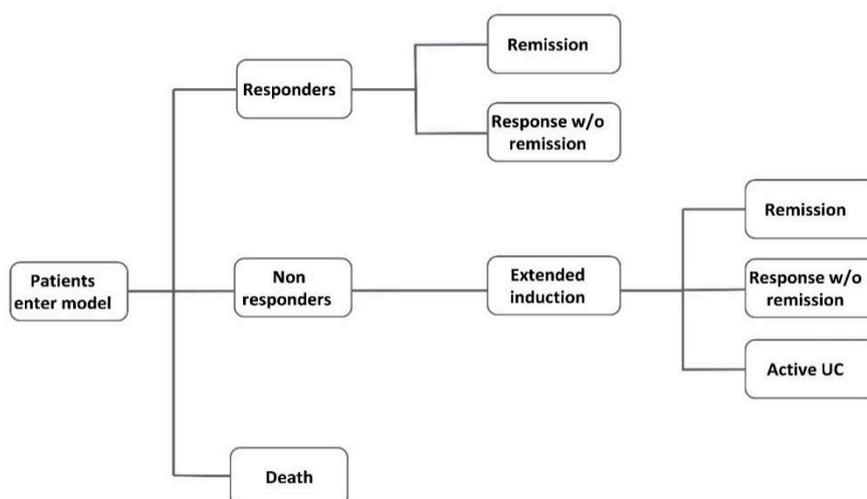
V prípade, že pacienti nedosiahli odpoveď, nastupujú do predĺženej indukčnej fázy, na konci ktorej sa môžu pacienti nachádzať opäť v jednom z troch horeuvedených stavov. Po indukčnej liečbe alebo predĺženej indukčii pacienti v stave remisia alebo odpoveď bez remisie pokračujú v biologickej liečbe (udržiavacia fáza liečby), pacienti v stave bez odpovede prejdú do stavu aktívnej UC, kde ukončia biologickú liečbu a prechádzajú na konvenčnú liečbu (z angl. Conventional Therapy, CT). Pacienti sa v ďalších cykloch v Markovovom modeli presúvajú medzi stavmi podľa prechodových pravdepodobností na základe výsledkov účinnosti z dodanej NMA. Prechod z CT na inú liečbu nie je možný.

Model tiež zahŕňa dva tunelové stavy „chirurgický zákrok“, kam môže prejsť len pacient v stave aktívnej UC. V stave „chirurgický zákrok“ sa pacient nachádza 6 mesiacov. V stavoch chirurgický zákrok sa predpokladá, že pacienti ukončia všetko užívanie liekov (vrátane CT) na zostávajúci časový horizont. Po prvom chirurgickom zákroku môže prejsť pacient do stavu „remisia po prvej operácii“ alebo do stavu „pooperačné komplikácie“. Zo stavu „pooperačné komplikácie“ môže pacient prejsť do stavu druhého chirurgického zákroku, po ktorom môže prejsť do stavu „remisia po druhej operácii“.

Smrť pacienta je možná v každom stave v modeli.

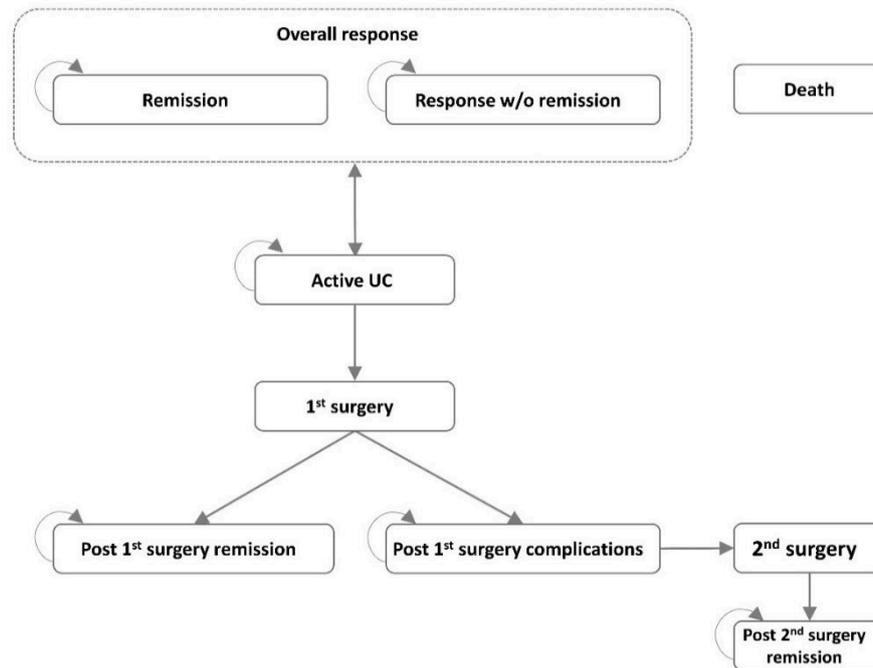
Model pracuje s komparátormi UST, TOF a VED. VED je zastúpený výlučne vo forme podania i.v. 300 mg.

Obrázok 12: Schéma rozhodovacieho stromu pre modelovanie indukčnej fázy liečby



Zdroj: [10]

Obrázok 13: Schéma Markovovho modelu na modelovanie dlhodobej liečby



Zdroj: [10]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Nastavenie neakceptujeme**, model sme upravili. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** dodaný typ modelu vzhľadom na konzistentnosť so štruktúrou modelov dodaných v predchádzajúcich hodnoteniach. Dodaný dizajn modelu je zhodný s predchádzajúcimi žiadosťami v rovnakej indikácii (liečivá UST - ID 25292 [53] a TOF - ID 18922 [54]) na Slovensku aj s predchádzajúcimi hodnoteniami NICE TA547 [55], TA633 [56] a TA342 [57]. Evidujeme, že NICE akceptoval predloženie ekonomického modelu pre hodnotenie UPA v podobnej indikácii pri UC (TA856) ako na Slovensku. Akceptovaný model má podľa dostupných informácií rovnakú štruktúru ako v podaní na Slovensku.
- **Neakceptujeme** výber komparátorov, doplnili sme komparátor VED 108 mg v subkutánnej forme podania (s.c.). VED s.c. je jednou z možností liečby UC v udržiavacej fáze (kapitola 3.8).
  - DR neuviedol, prečo VED s.c. v modeli nákladovej efektívnosti nezahrnul, avšak zahrnul ho v modeli pre indikáciu Crohnova choroba (v angl. Crohn's disease, CD). Zároveň DR zahrnul VED s.c. v modeli dopadu rozpočet pre indikáciu UC.
  - VED s.c. sme v modeli doplnili podľa nastavenia v hodnotení NICE UPA pre UC (TA856). V podaní v Anglicku DR zahrnul VED s.c. tak, že účinnosť modeloval podľa VED i.v. 300 mg na základe výsledkov NMA a náklady upravil podľa užívania VED s.c.
  - Pre zjednodušenie ďalej v časti 5.2. uvádzame čiastkové dopady zmien NIHO na VED iba v forme i.v. Jednotkové náklady a dávkovací režim VED s.c. uvádzame v časti 5.2.6 a príslušné výsledky analýzy nákladovej efektívnosti v časti 5.3.
- **Neakceptujeme** použitú dĺžku roku. Pre konzistentnosť naprieč hodnoteniami NIHO sme tento údaj opravili na 365,25, aby boli zohľadnené prestupné roky. Z toho vyplýva aj úprava počtu týždňov v roku z 52,18. Táto zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek v modeli DR považuje 42,69 roka a podiel mužov 58,5 % pri pacientoch s predchádzajúcou biologickou liečbou. Priemerná váha pacienta bola 72,3 kg, percentuálne zastúpenie pacientov s váhou ≤55 kg bolo 16,1 %, s váhou >55 kg and ≤85 kg bolo 63,7 % a s váhou >85 kg bolo 20,2 %. Vstupné parametre

pacientov boli prebrané zo štúdií U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH. Zvolený bol celoživotný časový horizont (60 rokov, do 100 rokov pacienta) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Predložené údaje akceptujeme.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie veku, nakoľko v štúdiách bol vek pacientov limitovaný vekom nad 16 a pod 75 rokov, čo zodpovedá dospeljej patientskej populácii a tiež požadovanému indikačnému obmedzeniu.
- **Akceptujeme** nastavenie podielu mužov. Podiel mužov bol do modelu prebratý z klinických štúdií, v ktorých bolo mierne vyššie zastúpenie mužov ako žien. UC sa vyskytuje približne v rovnakej miere u žien ako u mužov, avšak niektoré štúdie naznačujú mierne vyšší výskyt u mužov.
- **Akceptujeme** priemernú váhu pacienta ako aj pomer pacientov s rôznou váhou akceptujeme.
- **Akceptujeme** doživotný horizont modelovania, nakoľko je rovnaký ako v predchádzajúcich hodnoteniach a je konzistentný s charakterom ochorenia.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky klinických štúdií U-ACHIEVE a U-ACCOMPLISH, ktoré hodnotili prínos UPA v indukčnej (8 a 16 týždňov) a udržiavacej (52 týždňov) fáze liečby v porovnaní s PBO. Nakoľko nie sú dostupné štúdie, ktoré by priamo porovnávali účinnosť UPA s komparátormi, DR dodal nepriame porovnanie vo forme NMA. V NMA boli použité výsledky z klinických štúdií UPA a komparátorov a v sieti boli prepojené cez PBO.

Do modelovania vstupujú výsledky NMA ako pravdepodobnosť dosiahnutia stavu remisie a stavu odpovede v indukčnej fáze aj v udržiavacej fáze. V udržiavacej fáze sú zároveň použité rôzne pravdepodobnosti dosiahnutia týchto stavov podľa toho, či pacienti užívali štandardnú alebo eskalovanú dávku. V prípade predĺženej indukcie na UPA ide o proporciu pacientov s klinickou remisiou/odpoveďou v 16. týždni v populácii s úmyslom liečiť 2 (ITT 2) z klinických štúdií a pre komparátory z hodnotenia NICE TA633 UST [56]. V modeli bola pre príslušné pravdepodobnosti prechodov použitá hodnota *Predpokladaná miera absolútneho výsledku* z tabuliek výsledkov NMA v časti 4.2.3.

Pravdepodobnosť prvého aj druhého chirurgického zákroku pochádza zo štúdie Misra, 2016 [67]. Pravdepodobnosť pooperačných komplikácií po prvom chirurgickom zákroku bola vypočítaná ako vážený priemer z publikovaných štúdií Segal et al., 2018 [58], Gonzales et al., 2014 [59], Ferrante et al., 2008 [60] a Suzuki et al., 2012 [61].

V modeli boli použité údaje o všeobecnej mortalite podľa pohlavia a veku v slovenskej populácii prevzaté z Inštitútu informatiky a štatistiky z úmrtnostných tabuliek z roku 2019.

Porovnanie AE je odvodené z výsledkov NMA pre všeobecnú patientsku populáciu, teda spolu pre pacientov bez predchádzajúcej biologickej liečby a pacientov po biologickej liečbe. Do ekonomického modelu vstupuje len pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií a len v indukčnej fáze liečby, čo DR odôvodnil tak, že sa jedná o najnákladnejšiu AE. Pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 28). Z NMA je tiež dostupné porovnanie AE, závažných AE a ukončenia liečby z dôvodu AE v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby, ktoré však do modelu nijak nevstupujú.

Tabuľka 28: Pravdepodobnosť vzniku závažných infekcií počas indukčnej liečby (pravdepodobnosť počas 8 týždňov)

Intervencia	Závažné infekcie (%)
UPA	0,97
TOF	0,71
UST*	0,2
VED	0,38

\* Údaje sú z dôvodu obchodného tajomstva uvedené zaokrúhlene ako vo verejne dostupnej publikácii Panaccione et al., 2023  
Zdroj: [Model dodaný DR, 44, 62]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Nastavenie neakceptujeme.** Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** hodnotenie prínosu na základe predloženej NMA a v nej zahrnutých RCT. Kvalita dôkazu nepriameho porovnania UPA s komparátormi prostredníctvom NMA znižuje heterogenita pacientov v zahrnutých štúdiách, odlišný dizajn štúdií v udržiavacej fáze liečby, odlišná definícia a čas analýzy ukazovateľov. Podrobnú diskusiu k validite NMA sme uviedli v časti 4.4.1 a napriek heterogenite v udržiavacej fáze liečby ju považujeme za dostatočnú na hodnotenie účinnosti.
  - Vzhľadom na obchodné tajomstvo nie je jednoznačné, či bola NICE dodaná rovnaká NMA ako zdroj pravdepodobností dosiahnutia remisie/odpovede ako v žiadosti na Slovensku [5].
- **Neakceptujeme** použitie výsledkov NMA v prípadoch, keď [REDACTED]
 

[REDACTED]. V prípade [REDACTED] bola hodnota *Predpokladaná miera absolútneho výsledku* nastavená na hodnotu intervencie:

  - Neakceptujeme prínos UPA45 v ukazovateli pravdepodobnosť dosiahnutia remisie v indukčnej fáze liečby voči TOF10 a UST6 vzhľadom na [REDACTED]. Pre TOF10 a UST6 bola v nastavení NIHO zvolená rovnaká pravdepodobnosť dosiahnutia remisie v indukčnej fáze liečby ako pre UPA45. Táto zmena vedie v scenári DR k zanedbateľnej zmene ICUR voči TOF aj UST.
  - Neakceptujeme prínos UPA15 v klinickej remisii v udržiavacej fáze voči VED3008W vzhľadom na [REDACTED]. Pre VED3008W bola v nastavení NIHO zvolená rovnaká pravdepodobnosť dosiahnutia remisie v udržiavacej fáze liečby ako pre UPA15. Táto zmena vedie zvyšuje ICUR voči VED o 375 eur/QALY.
  - Neakceptujeme prínos UPA30 v klinickej remisii v udržiavacej fáze voči VED3004W a TOF10 vzhľadom na [REDACTED]. Pre VED3004W a TOF10 bola v nastavení NIHO zvolená rovnaká pravdepodobnosť dosiahnutia remisie v udržiavacej fáze liečby ako pre UPA30. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR voči TOF o 1,2-tisíc eur/QALY<sup>7</sup> a voči VED k zvýšeniu o 220 eur/QALY.
  - Neakceptujeme prínos UPA15 v klinickej odpovedi voči VED300W8 a TOF5 vzhľadom na [REDACTED]. Pre VED300W8 a TOF5 bola v nastavení NIHO zvolená rovnaká pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede v udržiavacej fáze liečby ako pre UPA15. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR voči TOF o 28,6-tisíc eur/QALY a voči VED k zníženiu o 1,7-tisíc eur/QALY.
  - Neakceptujeme prínos UPA30 v klinickej odpovedi voči VED3004W a TOF10 vzhľadom na [REDACTED]. Pre VED3004W a TOF10 bola v nastavení NIHO zvolená rovnaká pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede v udržiavacej fáze liečby ako pre UPA30. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR voči TOF o 5,7-tisíc eur/QALY a voči VED o 1,4-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** aplikáciu predĺženej indukčnej fázy v modelovaní účinnosti, túto možnosť sme v modeli vypli. Dáta použité pre modelovanie predĺženej indukcie nepovažujeme za dostatočne robustné, nakoľko pravdepodobnosti dosiahnutia remisie a odpovede nepochádzajú z dodanej NMA, ale z poolovaných patientskych dát z klinických štúdií UC1 a UC2 pre UPA. Dáta účinnosti v predĺženej indukčnej fáze pre komparátory sú z NMA dodanej pre hodnotenie UST NICE (TA633). Predĺžená indukcia nebola v základnom scenári DR v podanie pre NICE UPA v indikácii UC a jej zahrnutie do modelovania bola súčasťou analýzy scenárov. Externá poradná skupina (z angl. External Advisory Group, EAG) nepovažuje použité dáta pre túto fázu za dostatočne robustné, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti pochádzajú z jednoduchej analýzy z podania TA633 a poolovaných dát z UPA klinického skúšania [str. 425, 5]. Zároveň predĺžená indukčná fáza nebola modelovaná v základnom scenári DR v indikácii CD. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR
  - voči VED o 1,4-tisíc eur/QALY,
  - voči TOF o 16,3-tisíc eur/QALY,
  - voči UST o 1,3-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** údaje o podieloch pacientov na chirurgických zákrokoch, keďže ide o externé údaje. Použitý podiel pacientov na zákrokoch v modeli je relatívne nízky (0,5 % pacienta ročne), čo sa zhoduje s vyjadrením odborníka osloveného NIHO. Predpokladáme, že prípadná zmena by nemala výrazný vplyv na výsledok.

<sup>7</sup> Keďže v základnom scenári je UPA dominantný voči TOF, 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.

- **Neakceptujeme** údaje úmrtnosti všeobecnej populácie, v modeli boli tieto dáta aktualizované podľa úmrtnostných tabuliek Štatistického úradu SR z roku 2022 s ohľadom na pohlavie [63]. Zmena mala zanedbateľný dopad na výsledok voči všetkým komparátorom.
- **Akceptujeme** zvýšenie úmrtnosti počas chirurgického zákroku. Nastavenie považujeme za klinicky hodnoverné, zároveň je v súlade s hodnotením NICE TA856 a TA633.
- **Akceptujeme** modelovanie bezpečnosti len na základe závažných infekcií, vzhľadom na imunosupresívny alebo imunomodulačný charakter liečiv. S ohľadom na mechanizmus inhibície JAK by pri TOF a UPA mohlo byť prínosné zahrnutie rizika MACE a VTE a malignít, vzhľadom na možné zvýšené riziko. Pre hodnotenie CADTH sa klinickí odborníci vyjadrili, že až 4,2 % pacientov malo liečbou vyvolaný pásový opar (herpes zoster) počas udržiavacej fázy štúdie U-ACHIEVE [62]. Zahrnutie AE len ako pravdepodobnosť závažných infekcií je v súlade s predchádzajúcimi podaniami pre liečivá UST a TOF na Slovensku, ako aj v podaniach pre NICE.
- **Akceptujeme** uvedené pravdepodobnosti vzniku závažných infekcií z dodanej NMA, napriek tomu, že [REDACTED]. Ich použitie akceptujeme, nakoľko nízky výskyt AE nie je dobre reflektovaný pri dizajne klinických štúdií [REDACTED]. Použitie hodnôt získaných z NMA považujeme za konzervatívny prístup.
- **Akceptujeme s neistotou** aplikáciu AE modeli len v indukčnej fáze. Tento prístup nie je v súlade s predchádzajúcimi žiadosťami v rovnakej indikácii. V žiadosti o rozšírenie indikácie TOF na Slovensku je miera incidencie závažných infekcií aplikovaná v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby, pri podaní pre UST nie je jednoznačná aplikácia. V hodnotení NICE EAG videla problém v aplikovaní len pri indukčnej liečbe, nakoľko riziko infekcií ostáva po celý čas liečby. Preto EAG vypracovalo scenár, pri ktorom bola pravdepodobnosť závažných infekcií aplikovaná aj počas udržiavacej liečby, pričom toto nastavenie malo zanedbateľný vplyv na nákladovú efektívnosť UPA [str. 426, 5]. Nezahrnutie relevantných nežiaducich udalostí nad rámec závažných infekcií by nemalo mať významný vplyv na nákladovú efektívnosť, avšak môže skresľovať zistenia o nákladovej efektívnosti v prospech UPA, čo vytvára neistotu.

#### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

##### Prechodové pravdepodobnosti účinnosti

Predložený model bol založený na pravdepodobnostiach dosiahnutia klinickej remisie a odpovede bez remisie z NMA vypracovanej DR (okrem predĺženej indukcie, viac v časti 5.2.3). Pravdepodobnosť udržania klinickej remisie alebo odpovede na udržiavacej liečbe je podmienená minimálne klinickou odpoveďou po indukčnej alebo predĺženej indukčnej liečbe. Pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede bez remisie je odvodená ako rozdiel pravdepodobnosti dosiahnutia klinickej odpovede a dosiahnutia remisie z NMA.

Pravdepodobnosti prechodov sa líšia podľa toho, či pacienti v udržiavacej fáze užívajú štandardnú alebo eskalovanú dávku. Štandardná a eskalovaná dávka pre intervenciu a komparátory je definovaná v tabuľke nižšie (Tabuľka 29). V základnom scenári DR predpokladá, že [REDACTED] % pacientov bude v udržiavacej fáze na štandardnej dávke a [REDACTED] % pacientov bude na eskalovanej dávke pri intervencii aj komparátoroch (zvýšenie dennej dávky pre TOF a UPA a zvýšenie frekvencie podávania VED a UST).

Tabuľka 29: 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 i.v.	300 mg každých 8 týždňov	300 mg každé 4 týždne
TOF	5 mg dvakrát denne	10 mg dvakrát denne

Zdroj: [Model dodaný DR]

Pravdepodobnosti remisie a odpovede bez remisie pre indukčnú, predĺženú indukčnú fázu a udržiavaciu fázu pre intervenciu a komparátory v základnom scenári DR sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 30).



štandardnej a eskalovanej dávky v indikácii CD v porovnaní s indikáciou UC vo farmakoeconomických modeloch a v dopadoch na rozpočet (Tabuľka 32).

- Odborník oslovený NIHO uviedol, že podľa dostupných informácií z praxe v Českej republike, je väčšina pacientov s UC aj CD na eskalovanej dávke UPA 30 mg. 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 eskalovanom režime UST (90 mg každých 8 týždňov) a 25 % je v super-intenzifikovanom režime UST (90 mg s.c. každé 4 týždne). Pri TOF na je na štandardnej dávke (2x5 mg) 43 % a na eskalovanej dávke (2x10 mg) 57 % pacientov. Na intenzifikovanej liečbe VED je len 8 % pacientov. Z týchto údajov sme odvodili podiely pacientov na rôznych dávkach, pre UPA sme zvolili 70 % na eskalovanej dávke, viac v tabuľke nižšie (Tabuľka 32).
- 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 prílišne 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.
- Pre komparátor VED s.c. nie je k dispozícii eskalovaná dávka, preto pre tento komparátor v časti 5.3.3 uvádzame výsledky s nastavením podielu 100 % pacientov na VED s.c. v štandardnej dávke.
- Nastavenie NIHO zvyšuje ICUR
  - voči UST o 9,2-tisíc eur/QALY,
  - voči TOF o 5,9-tisíc eur/QALY,
  - voči VED UST o 12,6-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 31: Prechodové pravdepodobnosti účinnosti v scenári NIHO

Indukčná liečba			
Intervencia	Klinická remisia (%)	Klinická odpoveď (%)*	Klinická odpoveď bez remisie (%)
UPA	18,21	78,63	60,41
TOF	<b>18,21</b>	50,92	<b>32,71</b>
UST	<b>18,21</b>	49,21	<b>31,00</b>
VED	6,59	30,43	23,29
Udržiavacia liečba			
Intervencia	Klinická remisia (%)	Klinická odpoveď (%)*	Klinická odpoveď bez remisie (%)
UPA15	60,94	67,69	6,75
UPA30	66,33	77,54	11,21
TOF5	20,75	<b>67,69</b>	46,94
TOF10	<b>66,33</b>	<b>77,54</b>	<b>11,21</b>
UST90Q12W**	16	37	21
UST90Q8W**	24	46	22
VED300Q8W	<b>60,94</b>	<b>67,69</b>	<b>6,75</b>
VED300Q4W	<b>66,33</b>	<b>77,54</b>	<b>11,21</b>

\* Údaje sú z dôvodu obchodného tajomstva uvedené ako súčet klinickej odpovede bez remisie a klinickej remisie

\*\* Údaje sú z dôvodu obchodného tajomstva uvedené zaokrúhlené ako v publikácii Panaccione et al., 2023

Zdroj: [Spracovanie NIHO na základe modelu dodaného DR, 62]

Obrázok 14: Podiel pacientov v klinickej odpovedi (remisia + odpoveď bez remisie) – základný scenár DR



Zdroj: [Spracovanie NIHO na základe modelu dodaného DR]

Tabuľka 32: Diskrepancie v rozdelení pacientov na počiatočnej štandardnej / eskalovanej dávke v udržiavacej fáze liečby

Zdroj	Rozdelenie pacientov štandardná/eskalovaná dávka			
	UPA	UST	VED i.v.	VED s.c
FE model UC				
BIA model UC				
FE model CD				
BIA CD				
TA456 (UST) CD	N/A	77 %/23 %	100 %/0 %	N/A
TA905 (UPA) CD	70 %/30 %	7,5 %/92,5 %	70 %/30 %	N/A
<b>Nastavenie NIHO - UC</b>	<b>30 %/70 %</b>	<b>22 %/78 %</b>	<b>92 %/8 %</b>	<b>100 %/0 %*</b>

\*jedno možné dávkovanie, N/A-nedostupné

Zdroj: [FE model dodaný DR pre UC a CD, úprava NIHO, 65, 66]

### Pravdepodobnosti prechodov – chirurgické zákroky

Pravdepodobnosť chirurgických zákrokov a komplikácií použitá DR v modeli je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 33). Ročnú pravdepodobnosť 1. a 2. chirurgického zákroku v udržiavacej fáze liečby prevzal DR z publikácie Misra et al., 2016 [67] a hodnotenia NICE UST (TA633). V publikácii vychádzajú autori zo štatistiky, že počas 15 rokov podstúpilo 6,9 % pacientov kolektómiu, čo zodpovedá ročnej pravdepodobnosti 0,46 %. V modeli je pravdepodobnosť rozrátaná na štvortýždňové cykly v aktívnej UC [str. 429, 5].

Tabuľka 33: Pravdepodobnosť chirurgických zákrokov a komplikácií v základnom scenári DR

Údaj pre modelovanie chirurgických zákrokov	Podiel pacientov
Ročná pravdepodobnosť 1. chirurgického zákroku	0,47 %
Podiel pooperačných chronických komplikácií	33,50 %
Ročná pravdepodobnosť prechodu z pooperačnej remisie na chronické komplikácie	5,64 %
Ročná pravdepodobnosť 2. chirurgického zákroku	0,47 %

Zdroj: [Model dodaný DR, 62]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** pravdepodobnosti chirurgických zákrokov ako aj pravdepodobnosť komplikácií po zákrokoch. Podľa Ordás et al., 2012 je u 20 – 30 % pacientov je potrebná chirurgická intervencia na zvládnutie ochorenia počas života [4]. Pri rozpočítaní ročnej pravdepodobnosti zákroku na horizont modelovania (približne 57 rokov) ide o približne 26 % pacientov so zákrokom v aktívnej UC. Pre komplexné hodnotenie nemáme dostupné dáta. Podľa vyjadrení odborníka osloveného NIHO len veľmi malý počet pacientov s UC podstúpi chirurgický zákrok, pri nastavení DR – 7 % pacientov počas 15 rokov - predpokladáme, že prípadná zmena by nemala výrazný vplyv na výsledok.

### Mortalita

Pacienti s ochorením vo všetkých ramenách zomierajú podľa úmrtnosti vo všeobecnej slovenskej populácii podľa pohlavia a veku. Riziko úmrtia bolo pri modelovaní použité v každom cykle a úmrtie bolo možné v každom zdravotnom stave. Pre úmrtnosť pri chirurgických stavoch bola úmrtnosť zvýšená o 30 % (vynásobená 1,3).

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

##### **Nastavenie akceptujeme s neistotou.**

- **Akceptujeme** modelovanie podľa všeobecnej populácie a tiež zvýšenej úmrtnosti v stavoch chirurgické zákroky. Rovnaké nastavenie akceptovala ERG v hodnotení NICE pre UPA UC [zdroj].
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie limitácie všeobecnou mortalitou bez korekcie podľa vekovej distribúcie pacientov s ochorením UC. Ochorenie UC sa vyznačuje odlišnou vekovou distribúciou než bežná populácia, keďže UC má bimodálnu (podvojnú) incidenciu, teda dva vekové vrcholy vzniku medzi 15 až 30 rokmi a následne menší vrchol je aj vo veku 50 až 70 rokov. Keďže nedisponujeme potrebnými údajmi, úpravu sme nevykonali. Zároveň predpokladáme, zohľadnenie distribúcie by zvýšilo výslednú úmrtnosť vo všeobecnej populácii, keďže viac zastúpení pacienti vo veku nad 50 rokov zomierajú s výraznejšie vyššou pravdepodobnosťou v porovnaní s populáciou v priemernom veku. Daná úprava by pravdepodobne zvýšila ICUR voči komparátorom.

### Vyrchanie prínosu

DR nepredpokladá vyrchanie prínosu biologickej liečby.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Nastavenie akceptujeme s neistotou.** DR nepredložil dôkazy, že prínos biologickej liečby časom nevyprchá. Vzhľadom na krátke sledovanie v klinických štúdiách UPA je tento predpoklad spojený s neistotou. V hodnotení indikácie CD napr. DR modeluje zastavenie liečby po troch rokoch a vyrchávanie prínosu v ďalšom roku. Pre indikáciu UC DR vychádzal z predchádzajúcich hodnotení NICE pre UPA, UST, TOF, VED, kde bolo rovnaké nastavenie akceptované.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života v závislosti od stavu pacienta, rovnaké pre intervenciu aj komparátory, uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 34). Údaje pochádzajú z hodnotenia NICE TA633 UC pre UST [56], do ktorého boli prebraté z publikácií Woehl et al., 2008 [68], Arseneau et al., 2006 [69] a Stevenson et al., 2016 [70].

V modeli bolo použité zníženie hodnoty kvality života s vekom podľa Ara a Brazier (2010) [71], vzhľadom na doživotný horizont.

Tabuľka 34: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli dodanom DR

Zdravotný stav	Hodnota kvality života (Utilita)/rok	Zdroj
Remisia	0,87	TA633, Woehl et al., 2008
Klinická odpoveď bez remisie	0,76	TA633, Woehl et al., 2008
Aktívna UC	0,41	TA633, Woehl et al., 2008
Chirurgický zákrok (1. a 2.)	0,61	TA633, Arseneau et al., 2006
Remisia po chirurgickom zákroku (1. a 2.)	0,72	TA633, Woehl et al., 2008
Komplikácie po 1. chirurgickom zákroku	0,34	TA633, Arseneau et al., 2006
Závažné infekcie (disutilita)	-0,1560	TA633, Stevenson et al., 2016

Zdroj: [Model dodaný DR, 5]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme s neistotou** použitie hodnôt utilít z externých zdrojov. Štandardne preferujeme použitie utilít vychádzajúcich z príslušných klinických štúdií.
  - Publikované hodnoty boli v podaní DR použité napriek tomu, že v klinických štúdiách pre UPA sa sledovala kvalita života a bolo by možné zistiť hodnoty kvality života špecifické pre UPA. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 DR uviedol, že dáta použité z klinických štúdií vzhľadom na povahu štúdií nie sú dostatočne spoľahlivé a utility nadhodnocujú najmä pre stav UC. DR uvádza všeobecné limitácie odvodzovania utilít z RCT v porovnaní s dlhšími observačnými dátami (zdravšia populácia v RCT, krátke sledovanie v RCT, či lepšia starostlivosť o pacientov v RCTs). Argumentáciu DR neakceptujeme a vychádzame z postupov NICE DSU (z angl. Decision Support Unit), podľa ktorých je vždy preferované použitie všeobecnej EQ-5D v klinickej štúdií, z ktorej sa má odvodiť kvalita života spojená so zdravým. Prípadne je možné použiť aj iné meranie kvality života, avšak za cenu zvýšenia neistoty [72].
  - DR zároveň použil utility z RCT pri indikácii CD a na žiadosť o vysvetlenie tejto diskrepancie nereagoval.
  - EAG v hodnotení NICE UPA (TA856) preferovala použitie utilít z klinických štúdií UPA. EAG z týmto účelom vykonala analýzu scenárov a použila utility zo štúdií. Komisia poznamenala, že DR síce použil utility z predchádzajúcich hodnotení v indikácii UC, avšak pre stavy v remisii, odpovede bez remisie a stav aktívna UC by mohli byť použité z klinických štúdií UPA.
- **Neakceptujeme** hodnotu utility v stave aktívna UC, hodnotu sme upravili na [redacted].
  - Utilitu v stave aktívna UC považujeme za neprimerane nízku, rozdiel medzi stavom remisie a stavom aktívneho ochorenia je [redacted].
  - Po žiadosti o súčinnosť č. 3 uviedol DR hodnotu pre aktívnu UC z klinických štúdií ([redacted]). Podľa DR bola kvalita života v stave aktívnej UC pri dátach zo štúdií značne nadhodnotená oproti publikovaným hodnotám (0,41).
  - Vo FER dodanom pre indikáciu CD boli použité utility z klinického skúšania. Pre stav v remisii bola hodnota utility [redacted] a pre stredne ťažkú až ťažkú CD [redacted] a pre ťažkú CD [redacted]. Tieto hodnoty sú významne vyššie ako pri aktívnej UC podľa DR, sú však nižšie ako údaje pre UC podľa RCT. Za ekvivalent aktívneho ochorenia v CD považujeme stav „stredne ťažká až ťažká“ CD. Rozdiel medzi stavom remisie a stavom aktívneho ochorenia CD je [redacted], čiže oveľa nižší v porovnaní s UC.
  - Podľa údajov v štúdií Malinowski et al., 2016 sú utility v stave aktívneho ochorenia u UC o niečo nižšie v porovnaní s CD, avšak rozdiel medzi remisiou a aktívnym ochorením nie je taký signifikantný ako pri dodaných hodnotách. Podľa meta-analýzy sú utility v remisii 0,8726 a 0,6992 pri aktívnej UC, teda rozdiel medzi týmito utililitami je 0,17 [73].
  - Na základe uvedeného sme upravili utilitu v stave aktívna UC tak, aby rozdiel medzi stavom remisie a aktívneho ochorenia bol rovný rozdielu medzi týmito stavmi pri indikácii CD ([redacted]). V modeli preto používame pre aktívnu UC hodnotu utility [redacted]. Nastavenie NIHO považujeme za optimistický scenár v porovnaní s hodnotou z klinického skúšania UPA pre indikáciu UC. Táto zmena
    - Zvýšila ICUR voči VED o 11,7-tisíc eur/QALY,
    - Zvýšila ICUR voči UST o 8,3-tisíc eur/QALY,
    - Znížila ICUR voči TOF o 14,0-tisíc eur/QALY.

- **Akceptujeme** upravenie utilít so zvyšujúcim sa vekom pacientov podľa Ara a Brazier.
- **Akceptujeme** disutilitu spojenú so závažnými infekciami podľa Stevenson et al., 2016 [70]. Disutilita je aplikovaná u pacientov so závažnými infekciami v indukčnej fáze liečby.

## 5.2.6. Náklady

### Čas na liečbe

Dĺžka indukčnej fázy liečby bola pre všetky liečivá 8 týždňov. V základnom scenári DR bola predĺžená indukčná fáza, ktorá v štúdiách trvala ďalších 4 – 8 týždňov. Dĺžka udržiavacej fázy liečby sa líšila medzi liečivami a trvala 44 – 52 týždňov. Trvanie fáz liečby pre jednotlivé liečivá je v tabuľke nižšie (Tabuľka 35).

V modeli sú pacienti v udržiavacej fáze na liečbe až do straty odpovede na liečbu, teda do prechodu do aktívnej UC alebo do smrti. Zotrvanie v stave odpovede a teda zotrvanie na liečbe v dlhodobom horizonte je uvedené na obrázku vyššie (Obrázok 14, časť 5.2.4).

Tabuľka 35: Trvanie liečby pre jednotlivé liečivá v týždňoch v základnom scenári DR

Intervencia	Indukcia	Predĺžená indukcia	Udržiavacia liečba
UPA	8	8	52
TOF	8	8	52
UST	8	8	44
VED	8	4	46

Zdroj: [Model dodaný DR]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Nastavenie akceptujeme s neistotou.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavenie zotrvania na liečbe do straty odpovede nepovažujeme za dostatočne zdôvodnené.
- Neistota vyplýva najmä z toho, že zotrvanie na liečbe/zotrvanie v stave odpovede je pre takmer 60-ročný horizont modelované podľa výsledkov účinnosti z cca ročnej udržiavacej fázy v klinických štúdiách.
- Pochybnosti vyvoláva aj skutočnosť, že v indikácii CD DR predpokladá ukončenie liečby UPA po 3 rokoch klinickej odpovede. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 DR tieto rozdiely v nastaveniach dostatočne nevysvetlil.
- Nastavenie je v súlade s hodnotením NICE UPA, ako aj predchádzajúcimi hodnoteniami, EAG nastavenie nerozporovala.
- Podľa odborníka osloveného NIHO sa dá predpokladať, že pacienti budú UPA užívať dlhodobo/celoživotne, pokiaľ nestratia odpoveď. O prerušení liečby (drug holiday) alebo o ukončení liečby sa dá uvažovať len ak je pacient v hlbokoj remisii trvajúcej viac ako 6 – 12 mesiacov, má normálne hodnoty zápalových biomarkerov, vykazuje endoskopickú remisiu, histologickú remisiu, je nefajčiar, nemal vysoké dávky kortikosteroidov v čase stanovenia diagnózy, nepotreboval eskaláciu biologickej liečby. Dôvodom na zvažovanie ukončenia liečby môže byť fakt, že asi 1/3 pacientov po ukončení anti-TNF liečby zostáva v remisii. Zároveň je však miera relapsu do 2 rokov od ukončenia biologickej liečby viac ako 50 % (v niektorých prácach až 70 %).

### Náklady na lieky

Pre biologickú liečbu DR použil náklady na balenia liečiv podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 07/2023.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** použité dáta pre úhrady za balenia. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme aktualizovali podľa ZKL 01/2024 [31]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečivách TOF, VED aj UST. Došlo tiež k zmene úhrady ZP za UPA a zrušeniu doplácania pacienta. Požadovaná úhrada ■■■ eur/balenie za UPA predstavuje ■■■ % zľavu z úhrady ZP 653,78 eur/balenie podľa ZKL 01/2024. Aktualizácia úhrady za lieky podľa ZKL 01/2024 navyšuje ICUR

- voči VED o 1,8-tisíc eur/QALY
- voči UST o 690 eur/QALY
- voči TOF o 3,1-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** úhradu za UST. Pre liek Stelara (UST) má MZ SR podpísanú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA zmluvu) s úhradou ■■■ eur/ balenie pre UST 130 mg a ■■■ eur/ balenie pre UST 90. Pri aplikovaní dohodnutej úhrady došlo k zvýšeniu ICUR voči UST o ■■■ eur/QALY.
- **Neakceptujeme** modelované náklady za TOF. V modeli bola chybné vypočítaná cena za štandardnú dávku liečiva (ŠDL) TOF. Balenie XELJANZ 5 mg obsahuje 56 tabliet a 28 ŠDL pri úhrade 698,55 eur v ZKL 07/2023. Vo FER udáva DR cenu ŠDL vo výške 24,949 eur. Pri výpočte nákladov na ŠDL pri modelovaní cenu za balenie vydělí počtom ŠDL a následne vynásobí dvoma. Tento výpočet zdvojnásobuje náklady za ŠDL v celom modelovaní nákladov za TOF. Pri úhrade približne 24,948 eur za ŠDL došlo k navýšeniu ICUR voči TOF o 42,3-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme** použitú frekvenciu dávkovania, keďže je v súlade s SPC.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie komparátora VED s.c. 108 mg, viac v časti 5.2.1. Pre tento komparátor sme použili jednotkové náklady podľa ZKL 01/2024 a dávkovanie podľa SPC.

## Náklady na následnú liečbu

### Biologická liečba

V základnom scenári DR nie je zahrnutá následná biologická liečba a po strate odpovede na liečbu je pacient do konca života v aktívnej UC, počas ktorej je liečený konvenčnou liečbou.

### Konvenčná liečba

Konvenčnú terapiu (CT) DR vo FER DR definuje ako kombináciu mesalazínu, sulfasalazínu, 5-ASA a kortikosteroidov. DR neopisuje, akým podielom prispievajú k nákladom za CT v aktívnom stave.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Nastavenie akceptujeme s neistotou.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** nezohľadnenie následnej biologickej liečby, nastavenie považujeme za klinicky nehodnoverné.
  - Z klinického hľadiska je nepravdepodobné, že by pacient po strate odpovede na biologickú liečbu v druhej línii (hodnotená indikácia) bol do konca života na konvenčnej liečbe, čo je v súlade s postojom NICE. 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 v rovnakej indikácii na Slovensku, zároveň nie sú k dispozícii dostatočné dáta o účinnosti v ďalších líniiach liečby. V predchádzajúcich podaniach pre hodnotenie TOF a UST tiež nebola použitá následná liečba.
  - V modeli je zároveň možné nastaviť jednu ďalšiu líniiu biologickej liečby.
    - V tejto línii je možné zvoliť samostatne pre každé rameno niektorú z následných liečob UPA, UST, TOF alebo VED. Nie je možné použiť liečbu rovnakým liečivom ako v predchádzajúcej línii. Účinnosť biologických liečiv DR predpokladá rovnakú ako počas udržiavacej fázy liečby. DR pre NICE vysvetľuje, že je to v súlade s klinickými dátami, keďže účinnosť v klinických štúdiách bola meraná u pacientov na rôznych líniiach biologickej liečby.
    - Modelovanie následnej liečby sme otestovali. Možnosť modelovať UPA v následnej liečbe neakceptujeme, keďže na Slovensku nie je v liečivo v tejto línii kategorizované. Rôzne realistické kombinácie následnej liečby buď znižujú alebo mierne zvyšujú ICUR voči komparátorom, napr. následná liečba TOF viedla k zníženiu ICUR UPA voči UST o 3,7-tisíc eur/QALY a voči VED o 3,5-tisíc eur/ QALY.
    - NICE kritizoval tento spôsob modelovania následnej liečby a vytvoril vlastný scenár, kde následná liečba predstavuje balík liečob z rôznym zastúpením liečiv.
- **Akceptujeme s neistotou** zloženie a celkové náklady na CT. V odpovedi na súčinnosť č. 3 DR dodal percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv v nákladoch CT, najväčší podiel majú azatioprín (39 %) a prednizón (36 %). Podľa odborníka osloveného NIHO žiaden pacient na biologickej liečbe UC nedostáva v jeho klinickej praxi azatioprín. DR uvádza, že v predchádzajúcich hodnoteniach UC boli náklady za CT

značne vyššie. Vzhľadom na nízke náklady na lieky považované za CT predpokladáme minimálny vplyv na nákladovú efektívnosť.

### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na podľa zdravotného stavu, výkony a AE použil predchádzajúci FER Stelara, v ktorom boli náklady z FER Xeljanz (ID 18922), ktorý sa odvolával na analýzu Blazinska a Ondrusova, 2019. Náklady za AE sú definované ako náklady na liečbu závažných infekcií a aplikujú sa v indukčnej fáze liečby. Ostatné náklady použité v modeli sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 36).

V základnom scenári DR pre pacientov na biologickej liečbe nie je zahrnutá súbežná liečba konvenčnou liečbou.

Tabuľka 36: Ostatné náklady v modeli DR

Ročné náklady na monitoring v zdravotných stavoch	Náklady (eur)
Remisia	432
Odpoveď bez remisie	648
Aktívna UC	1 587
Chirurgický zákrok	1 792
Remisia po chirurgickom zákroku	205
Komplikácie po chirurgickom zákroku	493
<b>Náklady za udalosť</b>	
1. chirurgický zákrok	1 792
2. chirurgický zákrok	1 792
Nežiaduce udalosti (závažné infekcie)	630,29
Podanie lieku i.v.	4,36
Podanie lieku s.c.	0,00

Zdroj: [Model dodaný DR, 53]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme s neistotou** náklady na monitoring pacientov v jednotlivých stavoch a na liečbu AE, keďže tieto údaje nebolo možné dostatočne overiť, nakoľko vychádzajú zo zdroja, ktorý nemáme k dispozícii (Blazinska a Ondrusova, 2019).
- **Neakceptujeme** náklady spojené s chirurgickými zákrokmi. Od roku 2019 došlo k výraznému nárastu úhrad za úkony spojené s hospitalizáciou. V modeli sme náklady na chirurgické zákroky upravili koeficientom nárastu základnej sadzby za hospitalizáciu k roku 2023 [74, 75]. Táto zmena viedla k zanedbateľným zmenám ICUR.
- **Neakceptujeme** ani náklady spojené s i.v. podaním liečiva. Úhradu sme aktualizovali podľa Databázy jednotkových nákladov z 01/2022, na jednotku s kódom 272 (Intravenózna infúzia v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš) [76]. Táto zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie súbežnej liečby CT počas biologickej liečby, zahrnuli sme užívanie 5-ASA u všetkých pacientov na biologickej liečbe. Podľa klinických štandardov je predpokladaná súbežná liečba. V klinických skúškach UPA užívalo aminosalicyláty 67 – 68 % a kortikosteroidy 37 – 40 % pacientov. Podľa odborníka osloveného NIHO a 99 % pacientov dostáva 5-ASA. Zmena NIHO
  - znižuje ICUR voči VED o 1-tisíc eur/QALY,
  - zvyšuje ICUR voči TOF o 0,8-tisíc eur/QALY,
  - zvyšuje ICUR voči UST o 1-tisíc eur/QALY.

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v základnom scenári nezahrnul započítanie odpadu liečiv podávaných v tabletkovej forme. DR zahrnul odpad v prípade liečiv podávaných inou formou.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Nastavenie DR neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- K celkovým nákladom pri UPA a TOF 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 a TOF 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.

- Aplikovanie zahrnutia odpadu pre UPA viedlo k malým zmenám ICUR voči komparátorom. Aplikovanie zahrnutia odpadu pre TOF viedlo k zníženiu ICUR TOF voči UPA o 1,37-tisíc eur/QALY. Aplikovanie zahrnutia odpadu pre oba lieky viedlo k zníženiu ICUR UPA voči TOF o 773 eur/QALY.

## Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu. Podľa DR nie je potrebná korekcia na polovicu cyklu, nakoľko trvanie jedného cyklu (4 týždne) je dostatočne krátke.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

## 5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

### Navýšenie prahových hodnôt

V roku 2024 došlo k navýšeniu prahových hodnôt pre nákladovú efektívnosť liekov v súlade s Vyhláškou MZ SR 298/2022 Z. z. Podľa aktuálnych prahových hodnôt je pri  $0 < \text{inkrementálnom QALY} < 0,33$  prahová hodnota 40 377,34 eur a pri  $\text{inkrementálnom QALY} \geq 0,33$  je prahová hodnota 60 566,01 eur.

### Fungovanie modelu

DR pôvodne predložil ekonomický model, ktorý mal zamknuté hárky, nebolo možné pridávanie hárkov do súboru a bolo znemožnená kontrola makra. Po výzve na súčinnosť dodal DR odmoknutý model, v ktorom bolo možné vykonávať zmeny a kontrolu. Model obsahuje makro. Overovanie tohto modelu bolo časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

## 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme dodaný ekonomický model s výsledkami, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 37). UPA v základnom scenári dosiahol:

- ICUR vo výške ■■■ eur/QALY v porovnaní s VED i.v.,
- prínos QALY v hodnote ■■■ pri nižších nákladoch o ■■■ eur v porovnaní s TOF, teda bol dominantný,
- ICUR vo výške ■■■ eur/QALY v porovnaní s UST.
- Prahová hodnota v nastavení DR bola 60,6-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 37: Výsledky ekonomického modelu, základný scenár DR

Výsledky	UPA	VED	TOF	UST
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
<b>QALY</b>				
indukčná a predĺžená indukčná liečba	■	■	■	■
udržiavacia liečba	■	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■	■
<b>Náklady (eur)</b>				
indukčná a predĺžená indukčná liečba	■	■	■	■
z toho náklady na liek	■	■	■	■
udržiavacia liečba	■	■	■	■
z toho náklady na liek	■	■	■	■
<b>Spolu</b>	■	■	■	■
<b>UPA vs.</b>				
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady (eur)		■	■	■
<b>ICUR v eur/QALY</b>		■	<b>dominantný</b>	■
Prahová hodnota – násobok *		3	3	3
Prahová hodnota - v eur/QALY *		60 566	60 566	60 566

\* doplnené NIHO

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

### 5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že UPA je nákladovo efektívny voči komparátorom VED, TOF a UST pri požadovanej úhrade.

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):

- Zahrnuli sme komparátor VED s.c. (dopady prezentované iba v časti 5.3.3).
- Upravili sme počet dní v roku na 365,25 a tým pádom došlo k úprave počtu týždňov v roku.
- Účinnosť a teda pravdepodobnosti dosiahnutia klinickej remisie a odpovede boli upravené v prípade [REDAKOVANÉ], na základe dodanej NMA.
- Aktualizovali sme použité úmrtnostné tabuľky z roka 2019 na 2022.
- Vypli sme možnosť modelovať predĺženú indukčnú fázu.
- Upravili sme podiely pacientov na štandardnej a eskalovanej dávke u intervencie aj komparátorov.
- Upravili sme hodnotu utility v stave aktívnej UC.
- Aktualizovali sme náklady za lieky podľa ZKL 01/2024, nakoľko došlo k zníženiu úhrad zo ZP.
- Úhradu za UST sme upravili podľa zmluvy o podmienkach úhrady (MEA) pre liek Stelara.
- Náklady TOF pri aktualizovanej úhrade podľa ZKL sme upravili na približne 24,14 eur za ŠDL.
- Zahrnuli sme užívanie súbežnej liečby CT 5-ASA u všetkých pacientov na biologickej liečbe.
- Upravili sme náklady na chirurgické zákroky podľa koeficientu nárastu úhrad za úkony vyžadujúce hospitalizáciu od roku 2019 do roku 2023.
- Upravili sme náklady spojené s i.v. podávaním lieku podľa priemernej úhrady ZP z Databázy jednotkových nákladov z januára 2022.
- Zahrnuli sme odpad pri liečivách v tabletkovej forme.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 38), podľa NIHO preferovaného nastavenia ekonomického modelu dosahuje UPA ICUR

- ■■■ eur/QALY voči VED i.v., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+■■■ QALY),
- ■■■ eur/QALY voči VED s.c., pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+■■■ QALY),
- ■■■ eur/QALY voči TOF, pri prahovej hodnote 40,4-tisíc eur/QALY (+■■■ QALY),
- ■■■ eur/QALY voči UST, pri prahovej hodnote 60,6-tisíc eur/QALY (+■■■ QALY).

Aby bol UPA nákladovo efektívny podľa §7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za balenie lieku Rinvoq môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade ■■■ eur za balenie a zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 653,78 eur za balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok NIHO je spojený s neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 38: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	UPA	VED 300 mg i.v.	VED 108 mg s.c.	TOF	UST
Roky života (diskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>QALY</b>					
indukčná a predĺžená indukčná liečba	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
udržiavacia liečba	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady (eur)</b>					
indukčná liečba	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
z toho náklady na liek	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
udržiavacia liečba	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
z toho náklady na liek	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>UPA vs.</b>					
Inkrementálne QALY		■■■	■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady (eur)		■■■	■■■	■■■	■■■
<b>ICUR v eur/QALY</b>		<b>56 569</b>	<b>57 271</b>	<b>51 028</b>	■■■
Prahová hodnota - násobok *		3	3	2	3
Prahová hodnota - v eur/QALY *		60 566	60 566	40 377	60 566

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu dodaného DR]

### 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 (Tabuľka 39). 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 39: 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
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Zdroj: [NIHO]

**Mieru neistoty spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Hodnotenie na základe dodanej NMA predstavuje neistotu, vzhľadom na nízku validitu. Validitu NMA znižuje heterogenita pacientov v zahrnutých štúdiách, odlišný dizajn štúdií v udržiavacej fáze liečby, odlišná definícia a čas analýzy ukazovateľov
- DR v ekonomickom modeli používa výsledky zo sledovania 52 týždňov, na základe ktorého modelu účinnosť UPA v celoživotnom horizonte. Hoci prínos UPA na základe diskusie v časti 5.2.4 akceptujeme, nastavenie produkuje neistotu.
- Model nepredpokladá vyprchanie prínosu v celoživotnom horizonte.
- Utility pre všetky stavy okrem aktívneho ochorenia sú prebrané z externých zdrojov.
- Model predpokladá, že pacienti budú užívať biologickú liečbu do straty odpovede, čo nebolo dostatočne podložené dátami. Modelovanie zotrvania na liečbe/zotrvania v stave odpovede v celoživotnom horizonte je spojené s neistotou kvôli krátkemu sledovaniu v klinických štúdiách.
- Nastavenie nepočíta s následnou biologickou liečbou v rozpore s klinickou praxou kvôli limitáciám modelu a nedostatku dôkazov o účinnosti.
- Nacenenie zdravotnej starostlivosti v zdravotných stavoch nebolo možné overiť.
- Zloženie konvenčnej liečby zrejme nie je v súlade so slovenskou klinickou praxou, jej náklady nebolo možné overiť.
- Mortalita bola modelovaná podľa úmrtnosti všeobecnej populácie, ktorá nezohľadňuje vekovú distribúciu u pacientov s UC.
- AE sú modelované len v indukčnej fáze a zahŕňajú len závažné infekcie.
- Údaje o podieloch a prechodových pravdepodobnostiach pri chirurgických zákrokoch sú použité z externých zdrojov.

#### Zdroje pozitívneho rizika

- Modelovanie NIHO rozdelenia pacientov užívajúcich štandardnú a eskalovanú dávku 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 (viesť 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 ■■■ 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 ■■■ eur.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou mierou neistoty, 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 i.v. 300 mg, VED s.c. 108 mg, TOF). Model dopadu na rozpočet pracuje s navrhovanou úhradou liečiva UPA 15 mg ■■■ eur za 1 balenie s 28 tabletkami.

#### Počet pacientov vhodných na liečbu UPA podľa DR

DR uviedol počet novoliečených a pokračujúcich pacientov na liečbe UPA rozpočítaných na obdobia ako je uvedené tabuľke nižšie (Tabuľka 40). DR sa bližšie nevyjadril k výpočtu a zdrojom odhadu novoliečených pacientov. DR tiež neuvádza žiadne odhady ani zdroje k odhadu penetrácie lieku Rinvoq na trh. Novoliečení pacienti ďalej ostávajú v modeli v udržiavacej fáze počas celého trvania modelu.

V žiadosti o súčinnosť č. 3 sme vyžiadali, aby DR bližšie vysvetlil postup odhadu počtu pacientov aj s odhadom penetrácie na trh. DR nedodal podrobné výpočty a zdroje odhadov. DR uviedol nasledovné:

- Odhad pacientov DR založil aj na údajoch z odhadov podaní akceptovaných komparátorov (UST, TOF, VED). DR neuvádza presný postup, ako tieto dáta použil.
- DR uvádza, že dáta z NCZI z účtu poistenca o počte pacientov na liečbe UC a spotrebe balení prevyšujú odhady v podaniach komparátorov (niekedy až 10-násobne).
- DR kvôli dostupnosti inej perorálnej liečby uvažoval nad ■■■ % 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.

Tabuľka 40: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Novoliečení pacienti	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Pacienti z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Pacienti spolu</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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, TOF, VED 300 mg (i.v.) a VED 108 mg (s.c.).

### Dávkovanie

DR zohľadňuje rôzne dávkovanie liečiv v indukčnej fáze a udržiavacej fáze, v udržiavacej fáze zvlášť pre štandardnú dávku a eskalovanú dávku (Tabuľka 41). Pre každú liečbu predpokladá v udržiavacej fáze rozdelenie pacientov na štandardnej dávke ■■■ % a na eskalovanej dávke ■■■ %.

Tabuľka 41: Dávkovanie liečiv v modeli

Liečivo	Indukčná fáza	Udržiavacia fáza – štandardná dávka	Udržiavacia fáza – eskalovaná dávka
UPA	Dávka 45 mg (3 tabletky) denne počas 8 týždňov	15 mg (1 tabletky) denne	30 mg (2 tabletky) denne
UST	3 injekcie 130 mg (priemerná dávka podľa priemernej hmotnosti pacientov, i.v. podanie)	90 mg (1 s.c. podanie) každých 12 týždňov	90 mg (1 s.c. podanie) každých 8 týždňov
TOF	10 mg (2 tabletky) denne počas 8 týždňov	5 mg (1 tabletky) denne	10 mg (2 tabletky) denne
VED i.v.	300 mg (1 i.v. podanie) v 3 rôznych týždňoch	300 mg (1 i.v. podanie) každých 8 týždňov	300 mg (1 i.v. podanie) každé 4 týždne
VED s.c.	Rovnako ako VED i.v.	108 mg (1 s.c. podanie) každé 2 týždne	-

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

### Rozdelenie komparátorov

DR odhaduje rozdelenie pacientov podľa užívania komparátorov na základe údajov NCZI o spotrebe liekov z účtu poisťenca za rok 2021. Absolútny počet a podiel pacientov na danej liečbe uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 42).

Tabuľka 42: Odhadovaný podiel spotreby komparátorov podľa DR

Liečivo	Počet pacientov	Podiel (%)
UST	■■■	■■■
TOF	■■■	■■■
VED i.v.	■■■	■■■
VED s.c.	■■■	■■■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

## 6.3. 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 43, Tabuľka 44).

Tabuľka 43: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	*2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
<b>Počet pacientov spolu</b>	■	■	■	■	■
náklady na TOF (eur)	■	■	■	■	■
náklady na VED (eur)	■	■	■	■	■
náklady na UST (eur)	■	■	■	■	■
<b>Spolu nahrádzaná liečba (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■	■	■

\*Odhadované rozšírenie indikácie 05/2024

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

Tabuľka 44: 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	■	■	■
<b>Počet pacientov spolu</b>	■	■	■
náklady na TOF (eur)	■	■	■
náklady na VED (eur)	■	■	■
náklady na UST (eur)	■	■	■
<b>Spolu nahrádzaná liečba (eur)</b>	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

## 6.4. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.4.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Neakceptujeme** výpočet cieľovej populácie. DR neuviedol dostatočné informácie pre overenie výpočtu 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 nadhodnotenú.
- 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 dvojitým započítavaním pacientov, vyšším podielom pacientov na eskalovanej dávke, nesprávne odhadnutej penetrácii na trh, vyššími dávkami ako v SPC a i. Nevidíme dôvod, aby sa pri postupe odvodzovania vhodnej populácie stále nevychádzalo z epidemiologických údajov.
- **Neakceptujeme** odhadovanú iniciálnu ■ % penetráciu. V Českej republike v podaní UPA pre UC bola odhadovaná v 2. línii liečby maximálna penetrácia 50 % v 5. roku od podania a 25 % v 1. línii [77]. V hodnotení NICE bola penetrácia pri vyššom počte komparátorov odhadnutá na 7,5 %. Odborník B odhaduje penetráciu UPA na 20 %. Odhadujeme, že maximálna penetrácia UPA sa bude nachádzať niekde medzi 10 % - 50 %.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že výrazne klesne počet pacientov v rokoch 3 – 5 kvôli postupnému vstupu nových liečiv s výraznou penetráciou na trh. Nie je bežné zapracovať predpoklad poklesu penetrácie zapríčinenou budúcimi liečbami, nakoľko je náročné predpokladať inováciu v liečivách, ako aj trvanie procesu kategorizácie a rozhodnutie o zaradení nových liečiv do kategorizačného zoznamu.

- **Neakceptujeme** predpoklad, že pre každú liečbu bude rovnaký podiel pacientov na eskalovanej a štandardnej dávke. Odborník B udáva, že VED má oveľa menší podiel pacientov na eskalovanej dávke. Pre UPA predpokladá, že väčšina pacientov bude mať eskalovanú dávku. Nakoľko nákladová efektívnosť vychádza z predpokladov použitých vo farmako-ekonomickom modeli, je potrebné tieto predpoklady použiť aj pri odhade dopadu na rozpočet.

Predpoklady výpočtu vhodnej populácie podľa NIHO uvádzame nižšie v tabuľke (Tabuľka 45).

#### **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 [78].
- Túto hodnotu sme pomocou údajov o náraste populácie z roku 2022 a 2023 [79] upravili na odhadovanú hodnotu dospeljej populácie za rok 2024.
- Prevalentnú populáciu sme prepočítali na základe dvoch zdrojov nasledovne:
  - Použili sme hodnotu prevalencie UC na Slovensku v roku 2013 z článku Prokopič et al., 2023 [80].
  - Použili sme hodnotu ročného nárastu prevalencie z článku Caviglia et al., 2023 [81].
  - Výslednú odhadovanú prevalenciu UC v roku 2024 sme vypočítali aplikovaním percentuálneho nárastu na hodnotu prevalencie v roku 2013 do roku 2024.
  - Výslednú veľkosť populácie s UC na Slovensku sme získali vynásobením prevalencie s veľkosťou dospeljej populácie na Slovensku za rok 2024.
- Veľkosť populácie s UC na Slovensku sme prenásobili podielom pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC. Tento podiel sme získali z modelovania dopadu na rozpočet v hodnotení NICE pre liek Rinvoq pre rovnakú diagnózu ako v tomto hodnotení [82].
- 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 liečbu CD [83]. Táto hodnota nemusí zodpovedať reálnej hodnote pre diagnózu UC. Nakoľko ale nemáme alternatívne zdroje, používame rovnaký odhad ako pre CD chorobu. Použitie tohto zjednodušenia vnáša neistotu do výsledku.
- 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 diagnózu CD [83]. Rovnako ako uvádzame vyššie, použitie tohto zjednodušenia vnáša neistotu do výsledku.

#### **Penetrácia na trh podľa NIHO:**

- Maximálnu penetráciu na trh sme odhadli na 30 %. Ako uvádzame vyššie, táto hodnota je medzi odhadovanými 10 % - 50 % z rôznych zdrojov.
- NIHO cieľovú penetráciu 30 % aplikuje už v 3. roku v súlade s pripravovanou Metodickou príručkou, podľa ktorej v incidentnom ramene nepredpokladáme, že by implementácia nového postupu liečby mala trvať dlhšie ako 3 roky. Tento predpoklad aplikujeme aj na prevalentnú populáciu aj v súlade s hodnotením NICE pre liek Rinvoq pre liečbu CD.
- Penetráciu v 2. a 3. roku odhadujeme, aby bol lineárny nástup liečiva na trh. Výslednú penetráciu uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 46).

#### **Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu UPA 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 nepredpokladáme výraznú zmenu 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 liečbu CD [83]. Výsledný počet pacientov liečených UPA uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 47).

**Neakceptujeme** predpoklad, že pacienti zostanú v udržiavacej fáze až do ukončenia modelu. Pacienti vo farmako-ekonomickom modeli zostávajú na liečbe do straty remisie alebo odpovede na liečbu. Do modelu sme zapracovali krivky zotrvania na liečbe z farmako-ekonomického modelu v nastavení NIHO.

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

**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 zmluvy o podmienkach úhrady (MEA), 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 ■■■ % ku ■■■ % 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.

- Vo farmako-ekonomickom modeli sa pre komparátory používa pomer štandardnej/eskalovanej dávky ■■■ % ku ■■■ %, resp. ■■■ % ku ■■■ % pre VED s.c.
- V súlade s nastavením NIHO vo farmakoekonomickom modeli používame odhad pomerov dávok podľa odborníka osloveného NIHO. Výsledné podiely použité v modeli dopadu na rozpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 49). 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. Podľa SPC je možné zvyšovať pacientom dávku už v indukčnej fáze. Nakoľko však nejde o výrazné zvýšenie nákladov a nemáme informácie o počte ľudí, ktorým by sa dávka zvýšila, ponechávame predpoklad DR.

**Akceptujeme** použitie priemernej váhy pri výpočte dávkovania UST v indukčnej fáze. Za presnejšie by sme považovali zapracovanie rozdelenia hmotností pacientov, avšak nakoľko dávkovanie má len 3 rôzne veľkosti (2, 3 alebo 4 injekcie) a rozdelenie pacientov, čo by dostali 2, alebo 4 injekcie je medzi sebou podobné, nepredpokladáme významný dopad na rozpočet.

**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 48).

**V modeli sme opravili chybu**, pri ktorej sa nesprávne vypočítavala výška nákladov v indukčnej fáze pre TOF podľa úhrady UST. Túto chybu sme opravili.

Tabuľka 45: 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	[78]
b	-	Nárast populácie pre rok 2023	-	2,7 %	[79]
c	-	Nárast populácie pre rok 2024	-	-1,6 %	[79]
d	$a * (1 + b) * (1 + c)$	Počet obyvateľov - dospelá populácia na Slovensku - 2024	-	4 445 024	Výpočet
e	-	Prevalencia (na 100 000 obyvateľov) v roku 2013	-	151	[80]
f	-	Ročný nárast prevalencie	-	2,56 %	[81]
g	$e * (1 + f)^{(2024 - 2013)}$	Prevalencia (na 100 000 obyvateľov) v roku 2024	-	199	Výpočet
h	$d * g / 100 000$	Veľkosť populácie s UC pre rok 2024	-	8 830	Výpočet
i	h * podiel	Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou UC	52 %	4 591	[82]
j	i * podiel	Pacienti na biologickej liečbe	53 %	2 433	[83]
k	j * podiel	Pacienti, ktorým zlyhá biologická liečba	69 %	1 679	[83]
<b>Pacienti vhodní na liečbu UPA:</b>					<b>1 679</b>

Tabuľka 46: Penetrácia na trh podľa NIHO

Zdroj	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
DR	■ %	-	-	-	-
Odborník B	20 %	-	-	-	-
NICE	8 %	-	-	-	7 %
SÚKL 1. línia	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %
SÚKL 2. línia	5 %	15 %	25 %	40 %	50 %
NIHO	15 %	25 %	30 %	30 %	30 %

Zdroj: [82, 81, DR, odborník B]

Tabuľka 47: Pacienti liečení UPA podľa období

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Celkový počet vhodných pacientov	1 679	1 722	1 766	1 811	1 857
Penetrácia na trh (%)	15	25	30	30	30
<b>Počet pacientov, ktorí od vstupu na trh začali liečbu liečivom</b>	<b>252</b>	<b>430</b>	<b>530</b>	<b>543</b>	<b>557</b>
Novoliečení pacienti v danom roku	252	179	99	14	14
Pacienti z predchádzajúcich období	0	252	430	530	543

Zdroj: [NIHO]

Tabuľka 48: Odhadované zastúpenie komparátorov podľa NIHO

Liečivo	Podiel DR	Podiel NIHO
UST	■	11,3 %
TOF	■	14,7 %
VED i.v.	■	70,8 %
VED s.c.	■	3,2 %

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

Tabuľka 49: Podiel pacientov so štandardnou a eskalovanou dávkou

	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 %	■	■
TOF	43 %	57 %	■	■
VED i.v.	92 %	8 %	■	■
VED s.c.	100 %	0	-	-

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR]

#### 6.4.2. 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 ■ eur. Čistý dopad na rozpočet odhadujeme vo výške ■ eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 50, Tabuľka 51).

Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	168	203	126	42	14
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
<b>Počet pacientov spolu</b>	■	■	■	■	■
náklady na TOF (eur)	■	■	■	■	■
náklady na VED (VED i.v. + VED s.c.) (eur)	■	■	■	■	■
náklady na UST (eur)	■	■	■	■	■
<b>Spolu nahrádzaná liečba (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	252	179	99
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
<b>Počet pacientov spolu</b>	■	■	■
náklady na TOF (eur)	■	■	■
náklady na VED (VED i.v. + VED s.c.) (eur)	■	■	■
Náklady na UST (eur)	■	■	■
<b>Spolu nahrádzaná liečba (eur)</b>	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■
<b>Náklady na Rinvoq pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) - hrubý dopad (eur)</b>	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri požadovanej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■
<b>Čistý dopad lieku Rinvoq pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur) (eur)</b>	■	■	■

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania 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 vplýva 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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 UPA v porovnaní s placebom vo vybraných ukazovateľoch voči niektorým komparátorom. Pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov by UPA priniesol alternatívnu možnosť liečby. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie UPA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### **7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)**

Odborník sa vo vstupe vyjadril, že schválenie rozšírenia indikácie UPA by viedlo k rozšíreniu obmedzených možností liečby pacientov s UC, najmä pacientov po zlyhaní predošlých terapeutických línií.

### **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.

DR v žiadosti o zmenu žiada o užšie IO v porovnaní s indikáciou EMA. V žiadosti DR je liečba UPA obmedzená na užívanie dospelými pacientmi, ktorí na biologickú liečbu neodpovedali alebo došlo k strate odpovede alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná. V odporúčaní EMA je IO špecifikované pre dospelých pacientov ktorí mali predchádzajúcu konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali, čo môže oddialiť zdravotnú starostlivosť u niektorých ľudí.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

UPA je podávaný raz denne formou tabliet, čo by mohlo priniesť lepšiu dostupnosť a aplikovateľnosť liečby v porovnaní so subkutánnym injekčným podávaním VED a UST a užívaním TOF dvakrát denne. Pacienti by mali byť pravidelne monitorovaní gastroenterológom. 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 [30].

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa má vykonať posúdenie vhodnosti liečby v špecializovaných centrách, klinikách alebo ambulanciách zameriavajúcich sa na gastroenterológiu. 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 transplantačnom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Klinike vnútorného lekárstva 2 Fakultnej nemocnice s poliklinikou, Nové Zámky, na I. Internej klinike 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 Gastroenterologickej ambulancii Nemocnice Poprad a.s., v Gastroenterologickej ambulancii ENDOMED s.r.o. Košice.

Liek môže predpísať gastroenterológ, pre úhradu liečby musí mať pacient stredne ťažkú až ťažkú aktívnu UC a podstúpiť predchádzajúcu biologickú liečbu.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia Crohn's & Colitis UK uvádza, že významným prínosom upadacitinibu je orálna forma liečby, ktorá poskytuje pacientom možnosť liečby v pohodlí domova. Za prínos tiež považujú dodatočnú variantu liečby, ktorá má odlišný mechanizmus účinku, zníženú pravdepodobnosť straty odpovede a pohodlné užívanie, čím sa môžu znížiť náklady na zdravotnú starostlivosť. Pacienti, ktorí by mohli mať najväčší úžitok z novej liečby sú pravdepodobne pacienti, u ktorých sú dostupné liečby neefektívne, kontraindikované alebo sa u nich vyskytla intolerancia [5, str. 289].

### 7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa klinického odborníka by rozšírenie indikácie prispelo k rozšíreniu chudobného armamentária liekov na UC, čím by sa rozšírila možnosť liečby najmä u pacientov po zlyhaní predošlých terapeutických línií. Tiež vidí v budúcnosti možnosti v potenciálnej kombinácii uvedenej liečby s biologikami u pacientov s refraktérnym ochorením.

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

Podľa Britskej Gastroenterologickej spoločnosti (British Society of Gastroenterology) je hlavným účelom liečby udržanie ochorenia v remisii, prevencia vzplanutia ochorenia, zníženie hospitalizácie a predchádzanie chirurgickej operácii. Pacienti so zle zvládaným ochorením majú zvýšené riziko potreby stómy a zvýšené riziko steroidovej závislosti, hospitalizácií a vzniku kolorektálneho karcinómu. Efektívna kontrola symptómov ochorenia a zlepšenie mukózneho zápalu je spojené s lepšou kvalitou života, zníženou stratou práceneschopnosti a znížením nákladnosti starostlivosti [5, str. 304].

### 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. Pacientky vo fertilnom veku by mali byť poučené aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu a ak pacientka počas užívania upadacitinibu otehotnie, má byť informovaná o možnom riziku pre plod [30]. Odborník sa nevyjadril k prípadným zmenám v komunikácii lekára s pacientom pri rozšírení indikačného obmedzenia lieku.

### 7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [30]

Upadacitinib sa podáva dospelým pacientom.

UPA sa má používať iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy u pacientov:

- vo veku 65 rokov a starších,
- s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari),
- s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze).

Odborník potvrdil, že pri všetkých inhibítorech JAK je na mieste odporúčaná opatrnosť u starších pacientov a u pacientov s rizikovými faktormi.

Pred začatím liečby UPA je potrebné vykonať u pacientov vyšetrenie na tuberkulózu (TBC). UPA sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC.

Pred začatím a počas liečby UPA sa má vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu a má sa sledovať reaktivácia.

Upadacitinib je kontraindikovaný v gravidite. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby a počas 4 týždňov od poslednej dávky UPA používali účinnú antikoncepciu, nakoľko štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Ak pacientka počas užívania UPA otehotnie, rodičia majú byť informovaní o možnom riziku pre plod.

## **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 Kráľovič  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.  
Autori: Mgr. Kristína Janáková, PhD.  
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.  
Konzultácie a interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár  
Daniel Kozák, M.Sc.

### **Podpora**

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Peter Lietava  
  
Pacientske organizácie: Crohn's & Colitis UK  
British Society of Gastroenterology

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Janakova K., Piovarci I., Kralovic N., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo upadacitinib (Rinvoq) na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 54A; 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 pacientskych 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](http://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] Kužela L a Zakuciová M. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čriev. 53. metodický list racionálnej farmakoterapie. Štandardný diagnostický a terapeutický postup; júl 2012; číslo 5-7, ročník 15. Dostupné 10/2023 z: <https://www.sgssls.sk/data/publikacie/metodicke-listy/ml-zapaly-creva-2012-final.pdf>
- [2] Greguš M, Huorka M, Lukáč L. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie 43. október 2007; číslo 5-6, ročník 11. Dostupné 10/2023 z: <https://www.sgssls.sk/data/publikacie/metodicke-listy/racionalna-liecba-chronickych-nespecifikovanych-zapalov-creva.pdf>
- [3] da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9458-67. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9458. PMID: 25071340; PMCID: PMC4110577.
- [4] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22914296.
- [5] NICE; Committee Papers, Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3953]; Dostupné 10/2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/evidence/committee-papers-pdf-11314090333>
- [6] Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate 2023. Dostupné 10/2023 z: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults>
- [7] Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135-139. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080. PMID: 33762374; PMCID: PMC8002778.
- [8] Hlavatý T, Krajčovičová A, Zakuciová M, Greguš M, Šturdík I, Koller T, Baláč J, Huorka M a pracovná skupina pre IBD SGS. Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu ulceróznej kolitídy; *Gastroent Hepatol* 2017; 71(3): 229-240. Dostupné 10/2023 z: [https://www.csgh.info/uploads/pdf/10804\\_cs.pdf](https://www.csgh.info/uploads/pdf/10804_cs.pdf)
- [9] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B 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*, Volume 13, Issue 3, March 2019, Pages 273-284. Dostupné 10/2023 z: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
- [10] AbbVie; Farmako-ekonomický rozbor lieku. Dodaný DR v neverejnej časti podania za účelom žiadosti o kategorizáciu cez stránku MZ SR
- [11] ECCO; Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC 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*, Volume 13, Issue 2, February 2019, Pages 144-164K, Dostupné 10/2023 z: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- [12] Bátovský M, Jurgoš L, Bielik J. Racionálna liečba chronických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2002; 26(2):1-4
- [13] ECCO; Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2-17, Dostupné 10/2023 z: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- [14] Hlavatý T, Krajčovičová A: Životospráva pri ulceróznej kolitíde, Dostupné 10/2023 z: <https://crohnik.sk/ulcerozna-kolitida/zivotosprava-pri-ulceroznej-kolitide/>
- [15] Wright R, Truelove SC. A Controlled Therapeutic Trial of Various Diets in Ulcerative Colitis. *BMJ*. 1965;2:138-141. doi: 10.1136/bmj.2.5454.138
- [16] Strisciuglio C, Giannetti E, Martinelli M, Sciorio E, Staiano A, Miele E. Does cow's milk protein elimination diet have a role on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis? *Acta Paediatr*. 2013;102:e273-e278. doi: 10.1111/apa.12215.
- [17] Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutrition and Healthy Aging* 2017;4:181-192
- [18] Candy S, Borok G, Wright JP, Boniface V, Goodman R. The value of an elimination diet in the management of patients with ulcerative colitis. *South Afr. Med. J*. 1995;85:1176-1179.
- [19] Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, Parian A, Matarese LE, Bracewell K, MacDonald JK, Gordon M, Mullin GE. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 8;2(2):CD012839. doi: 10.1002/14651858.CD012839.pub2.

- [20] Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*. 2019 Jun 30;11(7):1498. doi: 10.3390/nu11071498
- [21] Hlavatý T, Krajčovičová A: Diéta a recepty, Dostupné 10/2023 z: <https://crohnika.sk/dalsie-informacie/diety-a-stravovanie/>
- [22] Hlavatý T, Krajčovičová A: Diéta počas pokojového štádia (remisie), Dostupné 10/2023 z: <https://crohnika.sk/dalsie-informacie/diety-a-stravovanie/dieta-pocas-pokojoveho-stadia-remisie/>
- [23] Hlavatý T, Krajčovičová A: Diéta počas vzplanutia ulceróznej kolitídy, Dostupné 10/2023 z: <https://crohnika.sk/dalsie-informacie/diety-a-stravovanie/dieta-pocas-vzplanutia-ulceroznej-kolitidy/>
- [24] AGA; Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Mehmood Siddique S, Falck-Ytter Y and Singh S on behalf of the AGA Institute Clinical Guidelines Committee: AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis; *Gastroenterology* 2020;158:1450–1461
- [25] ECCO; Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, Mao R, Prytz Berset I, Gisbert JP et al.: European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 12, Issue 1, January 2018, Pages 17–31, Dostupné 10/2023 z: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx101>
- [26] Abbvie; RINVOQ (upadacitinib) Receives FDA Approval for the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis; Dostupné 10/2023 z <https://news.abbvie.com/news/press-releases/rinvoq-upadacitinib-receives-fda-approval-for-treatment-adults-with-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis.htm>
- [27] AGA; Pharmacological Management of Adult Outpatients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis Clinical Decision Support Tool; Dostupné 10/2023 z [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30332-2/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30332-2/fulltext)
- [28] Sood A, Singh A, Midha V, Mahajan R, Kao D, Rubin DT, Bernstein CN. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: An Evolving Therapy, *Crohn's & Colitis* 360, Volume 2, Issue 4, October 2020, otaa067, <https://doi.org/10.1093/crocol/otaa067>
- [29] ECCO; Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 2, February 2022, Pages 179–189, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177>
- [30] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku RINVOQ; Dostupné 10/2023 z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_sk.pdf)
- [31] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2024 – 31.1.2024; Dostupné 1/2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202401>
- [32] NICE; Final draft guidance, Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis; Dostupné 10/2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/documents/final-appraisal-determination-document>
- [33] SÚKL; SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ; Spisová značka SUKLS99243/2023; Dostupné 10/2023 z [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_pisemnost&\\_idspis=692388067&\\_idpis=722351441](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=692388067&_idpis=722351441)
- [34] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2022; Dostupné 11/2023 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](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)
- [35] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku XELJANZ; Dostupné 10/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_sk.pdf)
- [36] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku ENTYVIO; Dostupné 10/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_sk.pdf)
- [37] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku STELARA; Dostupné 10/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_sk.pdf)
- [38] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku REMSIMA; Dostupné 10/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_sk.pdf)
- [39] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku YUFLYMA; Dostupné 10/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information_sk.pdf)

[40] AbbVie; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC); NCT02819635; Dostupné 10/2023 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02819635>

[41] AbbVie; A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (U-Accomplish); NCT03653026; Dostupné 10/2023 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653026>

[42] AbbVie; A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC); NCT03006068; Dostupné 10/2023 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03006068>

[43] AbbVie NMA; George M: The Relative Efficacy and Safety of Upadacitinib (UPA) versus Relevant Comparators for Treating Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis (UC), NMA for Bio-exposed UC population; 2022; Dodané DR v neverejnej časti podania za účelom žiadosti o kategorizáciu cez stránku MZ SR.

[44] Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, Kwon CS, Zhou W, Ilo D, Sharma D, Sanchez Gonzalez Y, Wang ST. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohns Colitis* 360. 2023 Mar 1;5(2):otad009. doi: 10.1093/crocol/otad009. PMID: 36998249; PMCID: PMC10045885.

[45] Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG, The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Its National Validation Studies, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 10, Issue 3, 1 May 2004, Pages 261–269, <https://doi.org/10.1097/00054725-200405000-00014>

[46] Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR and Sands BE (2011), Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34: 1328-1336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04871.x>

[47] Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillera P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5. Epub 2022 May 26. Erratum in: *Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):996. PMID: 35644166.

[48] Peyrin-Biroulet L, Siegel C, Tanida , Bossuyt P, Torres E, Dubinsky M, Baert F, Zhou W, Klaff J, Berg S, Laroux FS, Sanchez Gonzalez Y, Yao X, Zhou Q, Reinisch W; P522 Upadacitinib Promotes Histologic and Endoscopic Mucosal Healing: Results from the Upadacitinib Ulcerative Colitis Phase 3 Program; Poster presentations: Clinical: Therapy and Observation 2022; Dostupné 11/2023 z <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p522-upadacitinib-promotes-histologic-and-endoscopic-mucosal-healing-results-from-the-upadacitinib-ulcerative-colitis-phase-3-program.html>

[49] EMA; Annex Scientific conclusions; Dostupné 11/2023 z [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/rinvoq-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/rinvoq-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf)

[50] Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons. Dostupné 11/2023 z <https://training.cochrane.org/handbook>

[51] Centre for Reviews and Dissemination (CRD); *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. Centre for Reviews and Dissemination; 2009. Dostupné 11/2023 z [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf)

[52] NICE; *Methods for the Development of NICE Public Health Guidance*. 3<sup>rd</sup> ed. National Institute for Health and Care Excellence; 2012. Dostupné 11/2023 z <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/introduction>

[53] Farmakoekonomický rozbor lieku Stelara, Janssen; Dostupné 01/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/33536>

[54] Farmakoekonomický rozbor lieku Xeljanz, Pfizer; Dostupné 01/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/66724>

[55] NICE; Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance [TA547], Published: 28 November 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/evidence>

[56] NICE; Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance [TA633], Published: 17 June 2020; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/history>

[57] NICE; Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance [TA342], Published: 05 June 2015; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/history>

[58] Segal JP, McLaughlin SD, Faiz OD, Hart AL, Clark SK. Incidence and Long-term Implications of Prepouch Ileitis: An Observational Study. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(4):472-5. doi: 10.1097/dcr.0000000000000978

[59] Gonzalez R, Pereyra L, Omodeo M, Gómez E, Mella JM, Panigadi GN, et al. P359 Risk factors for pouchitis after laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(Supplement\_1): S215-S. doi: 10.1016/s1873-9946(14)60479-7

[60] Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(1):20-8. doi: 10.1002/ibd.20278

[61] Suzuki H, Ogawa H, Shibata C, Haneda S, Watanabe K, Takahashi K, et al. The long-term clinical course of pouchitis after total proctocolectomy and IPAA for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(3):330-6. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182417358

[62] CADTH; Reimbursement Review Upadacitinib (Rinvoq), Therapeutic area: Ulcerative colitis, *Canadian Journal of Health Technologies*, November 2023 Volume 3 Issue 11. Dostupné 01/2024 z <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0730-Rinvoq-UC-Combined-Report.pdf>

[63] Štatistický úrad SR; Úmrtnostné tabuľky; Dostupné 01/2024 z [https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/jZBBDoIwEEXP4gk6LUjLciihNBC1YAW7MaxME0UXvNriFtLZzfJe38mnzgyEjdPb3-dXv4xT7fvfnbZxXAtioliioLEQPndRxtjIM4ZGUJAYzlxMb5UWKe8BRct2oLg2na5SRLAJM6HP4MQ5wCAF44fiAudWBpYgKo\\_MMxTJctuX4E-Sib6NmOgshUA6A8lIbT25vNurR3Ba4-bD4mri\\_8!/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/](https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/jZBBDoIwEEXP4gk6LUjLciihNBC1YAW7MaxME0UXvNriFtLZzfJe38mnzgyEjdPb3-dXv4xT7fvfnbZxXAtioliioLEQPndRxtjIM4ZGUJAYzlxMb5UWKe8BRct2oLg2na5SRLAJM6HP4MQ5wCAF44fiAudWBpYgKo_MMxTJctuX4E-Sib6NmOgshUA6A8lIbT25vNurR3Ba4-bD4mri_8!/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/)

[64] Armuzzi A, DiBonaventura MD, Tarallo M, et al. Treatment patterns among patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227914

[65] NICE, Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment; 2017; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456>.

[66] NICE; Upadacitinib for previously treated moderately to severely active Crohn's disease; 2023; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905>.

[67] Misra R, Askari A, Faiz O, Arebi N. Colectomy Rates for Ulcerative Colitis Differ between Ethnic Groups: Results from a 15-Year Nationwide Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 8723949. doi: 10.1155/2016/8723949. Epub 2016 Dec 15. PMID: 28074174; PMCID: PMC5198146.

[68] Woehl A, A.B. Hawthorne, and P. McEwan. The Relation Between Disease Activity, Quality of Life and Health Utility in Patients with Ulcerative Colitis. *Gut*. 2008;57: A1-A172.

[69] Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid refractory ulcerative colitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(9):1135-42.

[70] Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, toclizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(35):1-610.

[71] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

[72] NICE; DSU Technical Support Document 8: An Introduction To The Measurement And Valuation Of Health For Nice Submissions; August 2011; Dostupné 01/2024 z [file:///C:/Users/nihours24/Downloads/TSD8-Introduction-to-MVH\\_final.pdf](file:///C:/Users/nihours24/Downloads/TSD8-Introduction-to-MVH_final.pdf)

[73] Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Aug;16(4):441-53. doi: 10.1080/14737167.2016.1190644. Epub 2016 Jun 9. Erratum in: *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Aug;16(4):iii. PMID: 27187028.

[74] MZ SR; Základné sadzby pre rok 2019; Dostupné 01/2024 z <https://www.udzs-sk.sk/wp-content/uploads/2020/12/Zakladne-sadzby-pre-rok-2019F.pdf>

[75] MZ SR; ZÁKLADNÉ SADZBY PRE ROK 2023. Dostupné 01/2024 z [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne\\_sadzby\\_2023?id=243](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243)

- 
- [76] Databáza jednotkových nákladov Jan 2022. Dostupné 01/2024 z [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/dokumenty/OAHTA\\_2021\\_Databaza-jednotkovych-zdravotnych-nakladov\\_Jan\\_2022.xlsx](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/dokumenty/OAHTA_2021_Databaza-jednotkovych-zdravotnych-nakladov_Jan_2022.xlsx)
- [77] SÚKL; Strukturované podání - Upadacitinib; Spisová značka SUKLS99243/2023; Dostupné 01/2024 z [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_pisemnost&\\_idspis=692388067&\\_idpis=722351441](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=692388067&_idpis=722351441)
- [78] Štatistický úrad SR. DATAcubes [om2024rs]; 2024; Dostupné 01/2024 z [https://datacube.statistics.sk/#!/view/sk/VBD\\_SLOVSTAT/om2024rs/v\\_om2024rs\\_00\\_00\\_00\\_sk](https://datacube.statistics.sk/#!/view/sk/VBD_SLOVSTAT/om2024rs/v_om2024rs_00_00_00_sk)
- [79] Slovakia Population 1950-2024; Macrotrends; Dostupné 01/2024 z <https://www.macrotrends.net/countries/ROU/slovakia/population>
- [80] 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
- [81] 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
- [82] NICE; Resource impact template [TA856]; 2023; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/resources/resource-impact-template-excel-11319074749>
- [83] NICE; Resource impact template [TA905]; 2023; Dostupné 01/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905/resources/resource-impact-template-excel-13074281245>

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sa nezapojila odborná organizácia alebo klinický odborník bez konfliktu záujmu.

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

#### Vstup odborníka

Liečivo **Upadacitinib** na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou **ulceróznou kolitídou** po predošlej konvenčnej a biologickej liečbe

<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 <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	MUDr. Peter Lietava
<b>Názov organizácie</b>	Centrum pre biologickú liečbu IBD, Interná klinika gastroenterologická, Univerzitná nemocnica Martin
<b>Pracovná pozícia</b>	lekár
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Rektálne krvácanie a počet stolíc.</li> <li>Redukcia rektálneho krvácania a počtu stolíc o minimálne 50%.</li> </ol>

<p>štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>3. Prínos hodnoteného liečiva spočíva v tom, že umožňuje perorálnu aplikáciu (ide o tbl. formu), má rýchly nástup účinku s rýchlou klinickou odpoveďou a veľmi dobrými dlhodobými klinickými, endoskopickými aj histologickými výsledkami u biologicky naivných aj exponovaných pacientov. Vynikajúci je aj bezpečnostný profil. (Danese S., et al., Lancet 2022; 399:2113-2128. Vermiere S, et al. J Crohns Colitis 2022; 16 (Suppl 1):DOP38.)</p>
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Rádovo desiatky až stovky pacientov.</p> <p>2. Na základe EMA je u všetkých inhibítorov JAK odporúčaná opatrnosť u pacientov nad 65 rokov, fajčiarov, s rizikom kardiovaskulárnych ochorení alebo malignít a u pacientov s rizikovými faktormi venózneho treomboembolizmu (VTE).</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Najčastejšie na základe klinického obrazu a endoskopie.</p> <p>2. Zlatým štandardom je ileokolonoskopia s biopsiami.</p> <p>3. Existujú, a boli vypracované Pracovnou skupinou pre liečbu IBD pri SGS. (Gastroenterol Hepatol 2017; 71(3): 229-240.)</p> <p>4. Po zlyhaní ev. intolerancii uvedenej liečby, ako aj u iných malých molekúl a biologickej liečby, je indikovaný swap na inú dostupnú biologickú liečbu alebo malú molekulu. V prípade vyčerpania dostupných možností sú pacienti na vybraných pracoviskách zaradovaní do klinického skúšania.</p>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia a administrácia uvedeného liečiva je aktuálne možná len schválenými centrami pre aplikáciu biologickej liečby IBD.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Nie.</p>
<p><b>F0007</b></p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne</p>	<p>Stiahnutie hodnoteného liečiva by nás ochudobnilo o ďalší účinný prostriedok v už aj tak chudobnom armamentáriu liekov na UC, čím by sa zúžila možnosť liečby najmä u pacientov po zlyhaní predošlých terapeutických línií. Tiež by sa zabránilo budúcej možnosti</p>

<p>hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich 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.</p>	<p>potenciálnej kombinácie uvedenej liečby s biologikami u pacientov s refraktérnym ochorením.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Schválené centrá pre biologickú liečbu IBD.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ide o liek s perorálnou aplikáciou.</li> <li>• Hodnotený liek má rýchly nástup účinku čo umožňuje rýchly ústup symptómov ochorenia.</li> <li>• Liekom navodená klinická odpoveď a remisia je dlhodobá aj u biologicky exponovaných pacientov.</li> <li>• Liekom je možné dosiahnuť dlhodobý cieľ liečby ulceróznej kolitídy - endoskopickú a histologickú remisiu aj u biologicky naivných aj exponovaných pacientov.</li> <li>• Liek má výborný bezpečnostný profil. V štúdiách neboli potvrdené obavy EMA z VTE (hodnotené ako class effect pri JAK-och).</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

### 9.3. Vstupy patientských organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov

V hodnotení sme použili vstupy patientských organizácií, ktoré boli súčasťou hodnotenia liečiva Upadacitinib NICE v podobnej indikácii. Použili sme vstupy organizácií Crohn's & Colitis UK a British Society of Gastroenterology.

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva upadacitinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z. a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. V rámci hodnotenia indikácie CD sme s DR komunikovali aj prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z., viď v príslušnom hodnotení NIHO č. 54B.

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

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 <b>akceptujeme</b> .

### Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 22.11.2023	Dátum odpovede: 28.11.2023	
Vyjadriť sa k podobnosti výsledkov publikovanej NMA Panaccione et al., 2023 a predloženej neverejnej NMA.	DR potvrdil, že v publikovanej NMA sú identické výsledky ako v predloženej neverejnej NMA.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

### Žiadosť o súčinnosť č. 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 01.12.2023	Dátum odpovede: 13.12.2023	
Dodať heslo alebo heslá, ktoré sú potrebné pre úplné odomknutie všetkých funkcionalít v modeloch nákladovej efektívnosti pre obe indikácie.	DR dodal odomknuté modely.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

### Žiadosť o súčinnosť č. 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 10.01.2024	Dátum odpovede: 17.01.2024	
Uviesť zdroj, ktorý bol použitý na špecifikáciu nákladov za konvenčnú liečbu (Conventional Therapy, CT). Vysvetliť rozdielne náklady na CT pri UC a CD.	DR sa odvoláva na rozdiely v populáciách v modeloch pre UC a CD. Úhradu pri UC považuje za konzervatívny scenár v porovnaní s predchádzajúcimi hodnoteniami.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Odôvodniť, prečo u pacientov na biologickej liečbe nebolo modelované súčasné podávanie konvenčnej liečby vo FEM UC. <ul style="list-style-type: none"> <li>V modeli pre UC nie je možná súčasná podporná liečba CT</li> </ul>	DR sa odvoláva predchádzajúce hodnotenia, v ktorých nebolo súčasné podávanie CT počas modelovania.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Podľa odborníka osloveného NIHO až 99 % pacientov popri liečbe užíva azatioprin. Tiež podľa klinických štandardov je predpokladaná súbežná liečba. Do modelu sme

<p>napriek tomu, že v klinických skúšaníach UPA užívalo aminosalicyláty 67 – 68 % a kortikosteroidy 37 – 40 % pacientov. Taktiež je súčasné podávanie CT použité vo FEM pre Crohnovu chorobu u 50 % pacientov na biologickej liečbe.</p>		<p>pridali súčasné užívanie azatioprínu počas biologickej liečby.</p>
<p>Odôvodniť použitie hodnôt utilít a prípadne dodať utility z klinických štúdií U-ACHIEVE (UC1) a U-ACCOMPLISH (UC2). Prípadne dodať dosiahnuté skóre IBDQ v jednotlivých stavoch v štúdiách (nie rozdiel oproti baseline).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V modeli pre UC sú použité hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov z externých publikácií (Woehl et al., 2008; Arsenau et al., 2006; Stevenson et al., 2016) a predchádzajúcich podaní pre NICE pre zdravotné stavy (TA329, TA342, TA547 a TA633).</li> <li>• Nerozumieme, prečo DR nepoužil utility na základe údajov z klinických štúdií, nakoľko v klinických štúdiách UPA bola hodnotená kvalita života pacientov a tieto hodnoty by lepšie modelovali prínos UPA.</li> <li>• V prípade ochorenia CD držiteľ použil hodnoty utilít, ktoré vychádzajú priamo z dát z klinických štúdií UPA</li> </ul>	<p>DR sa odvoláva na limitáciu použitia hodnoty utility v aktívnej UC z RCT, kvôli dôsledným exklúznym kritériám a všeobecne zdravšej patientskej populácii ako pri všeobecnej patientskej populácii. Utility z RCT považujú za nadhodnotenú, z dôvodu lepšej zdravotnej starostlivosti v RCT. Taktiež čas strávený v aktívnej UC je podľa DR kratší vďaka manažmentu RCT a možným ponúknutým alternatívnym liečebným procesom. DR dodal hodnotu utility pre aktívnu UC z RCT.</p>	<p>Odpoveď čiastočne <b>akceptujeme</b>. Nesúhlasíme s použitím hodnoty utility v aktívnej UC z publikácie, nakoľko ju považujeme za podhodnotenú a klinicky neplauzibilnú. Hodnotu utility v aktívnej UC sme upravili, podrobná argumentácia je v kapitole 5.2.5.</p>
<p>Odôvodniť aplikáciu nežiaducich udalostí (závažných infekcií) iba v indukčnej fáze liečby vo FEM UC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na rozdiel od modelu pre CD sa v modeli pre UC disutility v dôsledku AE aplikujú len v indukčnej fáze liečby. Prečo je zvolený odlišný prístup medzi indikáciami?</li> </ul>	<p>DR sa odvoláva na predchádzajúce hodnotenia NICE, v ktorých boli disutility AE aplikované len v indukčnej fáze liečby.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>, avšak tento prístup vedie k <b>neistote</b>. Podrobná argumentácia je v kapitole 5.2.5.</p>
<p>Odôvodniť rozdielny prístup v modelovaní času zotrvania na biologickej liečbe pre UC a CD.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V modeli pre UC je zotrvanie na biologickej liečbe modelované do straty odpovede na liečbu alebo do smrti a v modeli pre CD je liečba s maximálnym trvaním 3 roky. Prečo DR zvolil rozdielny prístup k zotrvaní na liečbe medzi indikáciami?</li> </ul>	<p>DR nezdôvodnil rozdielny prístup modelovania času zotrvania na biologickej liečbe pre UC a CD. DR v odpovedi uvádza, že pri hodnotení NICE risankizumabu (TA888) pri CD bolo maximálne trvanie 52 týždňov a 3 ročné trvanie bolo ako analýza senzitivity.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Máme za to, že sa DR adekvátne nevyjadril k otázke.</p>

<p>Odôvodniť nezahrnutie následnej liečby do základného scenára DR pre UC, vysvetliť modelovanie účinnosti následnej liečby a zotrvaní na nej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•V modeli pre UC je možné v alternatívnom nastavení zvoliť jednu líniu následnej liečby. Prečo DR nezahrnul následnú liečbu v základnom scenári? Zároveň pri indikácii CD v modeli nie je k dispozícii ani možnosť zvoliť následnú liečbu. Nezohľadnenie následnej liečby považujeme za klinicky nehodnoverné.</li> <li>•Prečo je v modelovaní predpokladaná rovnaká účinnosť daného liečiva v následnej liečbe ako v udržiavacej fáze?</li> <li>•Prečo je aj pri následnej liečbe modelované maximálne zotrvanie na liečbe po stratu odpovede alebo po smrť?</li> </ul>	<p>DR sa odvoláva na predchádzajúce hodnotenia, v ktorých nebola možnosť následnej liečby.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>, avšak tento prístup vedie k <b>významnej neistote</b>. Podrobná argumentácia je v kapitole 5.2.6.</p>
<p>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 sme žiadali vysvetliť, prečo DR predpokladá výrazný pokles počtu nových pacientov v rokoch 2026 až 2028 v oboch indikáciách.</p>	<p>DR predložil argumentáciu k svojim odhadom. Odvoláva sa na podania pre komparátory na Slovensku, ktoré korigoval, keďže DR uvádza, že nezodpovedajú realite.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Viac v časti 6.</p>
<p>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.</p>	<p>DR uviedol, že v prípade BIA použil maximalistický scenár.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. 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.</p>

## 9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 52: Validita NMA

Study reference	NMA dodaná DR a Panaccione et al., 2023
<b>RELEVANCE</b>	
Is the population relevant?	Yes <sup>8</sup>
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes <sup>9</sup>
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
<b>CREDIBILITY</b>	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes <sup>10</sup>
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
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 <sup>11</sup>
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?	No
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 <sup>12</sup>
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?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Not applicable
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

<sup>8</sup> Publikovaná NMA zahŕňa výsledky pre populáciu pacientov bez biologickej liečby aj s predchádzajúcou biologickou liečbou

<sup>9</sup> Kvalita života

<sup>10</sup> SLR podrobnejšie opísané v publikovanej NMA

<sup>11</sup> Zohľadnená predchádzajúca biologická liečba

<sup>12</sup> Rozdelenie podľa predchádzajúcej biologickej liečby bolo vyhodnotené zvlášť, pokiaľ boli dostupné dáta. Iné vlastnosti, ktoré mohli ovplyvniť výsledky neboli zohľadnené.

Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	Yes <sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> Možné konflikty záujmov autorov sú súčasťou publikovanej NMA