

# Liečivo tofacitinib (Xeljanz) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, po predchádzajúcej liečbe TNF alfa inhibítormi

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

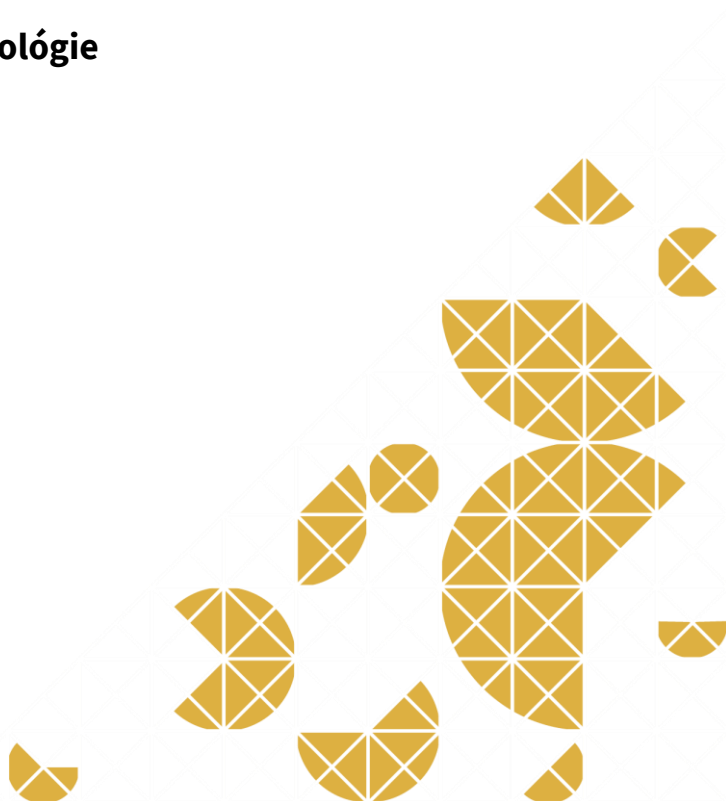
**Číslo žiadosti:**  
29460

**ATC skupina:**  
L04AA29

**ŠÚKL kód:**  
3469C

**Publikované dňa:**  
19.12.2024

**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 <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL090

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky .....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	16
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	19
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	19
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	19
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	19
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	21
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	22
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	22
4.2. Výsledky účinnosti .....	23
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti .....	25
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	27
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	27
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	28
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	29
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	30
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	32
7.1. Etická analýza .....	32
7.2. Organizačné aspekty .....	33
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	33
7.4. Právne aspekty .....	33
8. Zdroje .....	35
9. Apendix .....	36
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami .....	36
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	37

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Odporúčania a zastrešujúce princípy manažmentu ochorenia axSpA podľa ASAS-EULAR (2022) .....	18
Tabuľka 3: Prehľad relevantnej klinickej štúdie .....	22
Tabuľka 4: Vyhodnotenie účinnosti TOF v 16. týždni na základe štúdie A3921120 v celkovej populácii pacientov .....	23
Tabuľka 5: Vyhodnotenie účinnosti TOF v 16. týždni na základe štúdie A3921120 v podskupine pacientov .....	24
Tabuľka 6: Náklady a dávkovací režim jednotlivých liekov použitý v analýze DR .....	28
Tabuľka 7: Výsledky CMA podľa DR .....	28
Tabuľka 8: Výsledky CMA podľa NIHO .....	29

Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	29
Tabuľka 10: Výpočet pacientov na liečbu TOF podľa NIHO .....	31
Tabuľka 11: Dopad na rozpočet rozpočítaný na roky podľa NIHO pri zaradení TOF do ZKL k 04/2025 .....	31
Tabuľka 12: Dopad na rozpočet v nasledujúce roky po zaradení TOF do ZKL.....	31

## Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus založený na odporúčaní ASAS-EULAR pre manažment axSpA .....	17
Obrázok 2: Časový priebeh štúdie A3921120 .....	23
Obrázok 3: Účinnosť TOF vs. SEK na základe výsledkov z NMA u populácie pacientov v minulosti predliečených bDMARD .....	24

## Použité skratky

AE	Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)
AS	Ankylozujúca spondylitída
ASAS	Hodnotenie medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu (Assessment in SpondyloArthritis International Society)
ASAS-EULAR	Medzinárodná spoločnosť pre hodnotenie ankylozujúcej spondylitídy a Európskej ligy proti reumatizmu (z angl. Assessment of SpondyloArthritis international Society; European League Against Rheumatism)
ASDAS	Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (z angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AUC	Plocha pod krivkou (z angl. Area under curve)
bDMARD	Biologické a ciele syntetické choroby modifikujúceho antireumatické lieky (z angl. Biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
BASDAI	Bathský index aktivity ankylozujúcej spondylitídy (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASDAI50	≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote BASDAI skóre.
ASQoL	Skóre kvality života spojené s ochorením ankylozujúcej spondylitídy (z angl. Ankylosing Spondylitis Quality of Life Score)
BASFI	Bathský funkčný indexom ankylozujúcej spondylitídy (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
bDMARDs	Biologické choroby modifikujúceho antireumatické lieky (z angl. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs)
BIA	Model dopadu na rozpočet (z angl. Budget impact analysis)
CC	Konvenčná liečba (z angl. Conventional care)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-minimization analysis)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost-utility analysis)
DR	Držiteľ registrácie
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
ERG	Hodnotiaca skupina NICE (z angl. evidence review group)
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
HLA-B27	Ľudský leukocytový antigén, podtypy B*2701-2759 (z angl. Human leukocyte antigen subtypes B*2701-2759)
HRQoL	Kvalita života v súvislosti so zdravím (z angl. Health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
IBD	Zápalové ochorenia tráviaceho traktu (z angl. inflammatory bowel disease)
IL17	Interleukín-17
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. Intention to treat)

JAK	Janusova kináza
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MHRA	Regulačná agentúra liekov v Anglicku (z angl. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
MR	Magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N/A	Nedostupné (z angl. not available)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Sieťová meta-analýza (z angl. Network meta-analysis)
nr-axSpA	Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (z angl. Non-radiographic axial spondyloarthritis)
NSAIDs	Nesteroidné protizápalové lieky (z angl. Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
OR	Pomer šancí (z angl. Odds ratio)
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
OZ	Občianske združenie
PICO	Populácia – Intervencia – Komparátor – Výsledok (z angl. Population - Intervention - Comparator – Outcome)
PLA	Placebo
r-axSpA	Axiálna spondylartritída z rádiografického dôkazu (z angl. Non-radiographic axial spondyloarthritis)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. Randomized controlled trial)
REU	Reumatológ
RTG	Röntgenová
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious adverse events)
SEK	Sekukinumab
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristic)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNF- $\alpha$	Faktor nekrotizujúci nádory-alfa (z angl. Tumor necrosis factor- $\alpha$ )
TOF	Tofacitinib
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 Xeljanz o indikáciu liečby pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu, a u ktorých liečba liekom zo skupiny inhibítorov TNF alfa nie je vhodná alebo nebola dostatočne účinná, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 657,95 € a zľavu ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

a zároveň

- **nedôjde k úprave indikačného obmedzenia nasledovne:**  
„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom reumatológ na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba **všetkými dostupnými** liekmi zo skupiny inhibítorov TNF alfa je **kontraindikovaná** alebo nebola dostatočne účinná. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou tofacitinib nedostaví liečebný účinok. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.”

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je 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 NIHO požadovanej zľavy), ktorá zníži túto neistotu.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Ankylozujúca spondylitída (AS), je chronické reumatické imunitne podmienené zápalové ochorenie, ktoré postihuje predovšetkým axiálny skelet a sakroiliakálne kĺby. V prípade ochorenia AS je prítomné štrukturálne poškodenie sakroiliakálnych kĺbov alebo chrbtice viditeľné na röntgenových (RTG) snímkach. AS zvyčajne postihuje pacientov v adolescentnom alebo produktívnom veku, pričom prvé príznaky sa vyskytujú takmer vždy pred 45. rokom života. Najčastejším symptómom AS je chronická bolesť a stuhnutie chrbta (trvanie viac ako 3 mesiace). Bolesť a stuhnutie sa najčastejšie vyskytuje v drierkovej časti chrbtice alebo v krížovej oblasti a je najhoršia ráno a po dlhšom odpočinku. Ochorenie môžu sprevádzať aj symptómy mimo svalovo-kostrového aparátu, ako sú zápaly uveálnej časti oka, zápalové ochorenia čriev alebo psoriáza. Progresia AS môže viesť k ireverzibilnej novotvorbe kosti medzi stavcami, ktorá je hlavným determinantom dlhodobej invalidity. AS vytvára záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **TOF** = tofacitinib
- Komparátorom je:
  - **SEK** = sekukinumab

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

**TOF nepreukázal prínos v porovnaní s relevantným komparátorom pri liečbe AS bez ohľadu na to, či pacienti podstúpili predošlú biologickú liečbu. Pre účely tohto hodnotenia považujeme prínos TOF a SEK za podobný.**

- TOF na základe klinickej štúdie A3921120 preukázal štatisticky významný prínos v porovnaní s placebo (PLA) vo všetkých hodnotených ukazovateľoch. Tento prínos sa prejavil u všetkých pacientov bez ohľadu na to, či v minulosti podstúpili liečbu biologickými a celenými syntetickými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (z angl. Biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs).

- TOF na základe výsledkov predloženej NMA nepreukázal štatisticky významný prínos v porovnaní s relevantným komparátorom SEK bez ohľadu na to, či pacienti podstúpili predošlú liečbu bDMARDs. **Pre účely tohto hodnotenia považujeme prínos TOF a SEK za podobný.** Non-inferioritu medzi TOF a SEK podporujú aj závery zahraničných agentúr NICE a SÚKL.
- V celej skupine pacientov užívajúcich TOF došlo po 16 týždňoch liečby k zlepšeniu ASAS20 o 56,4 % v porovnaní s 29,4 % v ramene PLA. V podskupine pacientov predliečených bDMARDs dosiahlo odpoveď ASAS20 38,7 % pacientov v ramene TOF oproti 16,1 % pacientov v ramene PLA. V podskupine pacientov v minulosti predliečených bDMARDs bol výsledok NMA v ukazovateli ASAS20 [REDACTED].
- Zlepšenie zdravotného stavu podľa BASDAI50 sa dosiahlo u 42,9 % pacientov v ramene TOF oproti 17,7 % v ramene PLA. Ukazovateľ BASDAI50 nebol reportovaný pre podskupinu pacientov predliečených bDMARDs. Ukazovateľ BASDAI50 nebol v NMA pre porovnanie TOF so SEK reportovaný.
- **Kvalitu života** pri liečbe TOF a SEK považujeme na základe výsledkov NMA za podobnú. TOF na základe štúdie A3921120 zlepšoval kvalitu života v porovnaní s PLA. Dáta analyzované v predloženej NMA [REDACTED] štatisticky signifikantné rozdiely v kvalite života meranej dotazníkom ASQoL medzi TOF a SEK. V podskupine pacientov v minulosti predliečených bDMARDs bol numerický rozdiel v kvalite života medzi TOF a SEK [REDACTED] bodu [REDACTED].
- **Bezpečnosť** pri liečbe TOF a SEK považujeme na základe výsledkov NMA za podobnú, tento predpoklad je však spojený s neistotou. V ramene TOF bol zaznamenaný vyšší výskyt nežiaducich udalostí ako v ramene PLA. V rámci predloženej NMA bola bezpečnosť zhodnotená len opisne pričom predložená NMA popisuje, že výskyt závažných AE bol [REDACTED].
- Hlavné limitácie predloženej štúdie A3921120 sú zhrnuté v bodoch nižšie:
  - Štúdia porovnáva účinnosť a bezpečnosť TOF iba voči PLA.
  - Zo štúdie sú dostupné krátke komparatívne dáta – štúdia bola zaslepená a placebom kontrolovaná iba do 16. týždňa
  - Hodnotené podskupina pacientov – pacienti v minulosti predliečení bDMARDs – zahŕňala nízky počet pacientov (n = 31).
- Hlavné limitácie NMA sú zhrnuté v bodoch nižšie:
  - Predložená NMA popisuje ako limitáciu nedostatok pacientov v podskupine v minulosti predliečených s bDMARD. Keďže ide o podskupinu pacientov podľa navrhovaného IO, je predpoklad rovnakej účinnosti TOF a SEK v hodnotenej populácii spojený s neistotou.
  - TOF je potrebné užívať dlhodobo, perorálne, každý deň, 2x denne. SEK sa užíva subkutánne v udržiavacej dávke 1x mesačne. Nie sú dostupné dáta o dlhodobej adherencii pacientov v reálnej klinickej praxi na liečbu TOF. Je riziko, že pacienti v reálnej klinickej praxi budú rozdielne adherentní k liečbe TOF a SEK, čo sa môže premietnuť do dlhodobých prínosov jednotlivých liečebných režimov. Z uvedeného dôvodu je predpoklad dlhodobej rovnakej účinnosti TOF a SEK spojený s neistotou.

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

- DR sme prostredníctvom výzvy požiadali o doplnenie predloženého farmako-ekonomického modelu o scenár, kedy sú modelované rovnaké prínosy pre TOF a SEK. Takto upravený model považujeme za základný scenár. Dôvodom tejto požiadavky bol nepreukázaný štatisticky významný prínos TOF voči SEK. Taktiež zo záverov zahraničných HTA agentúr vyplýva non-inferiorita medzi TOF a SEK. Ako typ analýzy preto preferujeme analýzu minimalizáciu nákladov (z angl. cost minimalization analysis, CMA).
- V predloženej CMA predstavovali celkové náklady na TOF [REDACTED] € a náklady na SEK [REDACTED] €. **Aby bol liek Xeljanz nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie TOF môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 657,95 € a zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je 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 NIHO požadovanej zľavy), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z uvedených limitácií klinického dôkazu o podobnosti TOF a SEK.

- Oproti pôvodnému nastaveniu sme v NIHO nastavení vykonali dve zmeny – aktualizovali sme úhradu za SEK podľa platného ZKL a upravili sme model tak, aby nezohľadňoval náklady na AE.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Xeljanz pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € a čistý dopad na rozpočet vo výške ■■■ €.**

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov a z odhadu penetrácie hodnoteného liečiva.

#### **Zmena indikačného obmedzenia:**

- Navrhujeme zmeniť indikačné obmedzenie (IO) nasledovne:

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom reumatológ na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba **všetkými dostupnými** liekmi zo skupiny inhibítorov TNF alfa je **kontraindikovaná** alebo nebola dostatočne účinná. Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou tofacitinib nedostaví liečebný účinok. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

- Navrhovanú zmenu IO požadujeme s cieľom vylúčiť všetky dostupné liečivá zo skupiny TNF alfa inhibítorov. DR napriek výzve nepredložil porovnanie s týmito liečivami, ale navrhol zmenu IO, ktorá však stále predpokladala použitie TNF alfa inhibítorov v 2. a vyššej línii biologickej liečby. V súčasnosti je na Slovensku na liečbu pacientov s AS kategorizovaných päť rôznych TNF alfa inhibítorov, pričom po neúčinnosti jedného každý ďalší z nich predstavuje potenciálnu liečebnú možnosť. Podľa aktuálnych medzinárodných terapeutických odporúčaní sa pri zlyhaní jedného TNF alfa inhibítora môže podať ďalší liek z tejto skupiny. Z oslovených klinických odborníčov by jedna považovala zlyhanie liečby TNF alfa inhibítorom za zlyhanie celkovej liečby TNF alfa inhibítormi s nutnou zmenou mechanizmu účinku, druhá potvrdila, že TNF alfa inhibítory sa používajú opakovane. Z dôvodu absencie porovnania zo strany DR navrhujeme IO, ktoré explicitne vylučuje všetky (aj v budúcnosti) dostupné TNF alfa inhibítory, keďže nákladová efektívnosť voči TNF alfa inhibítorom nebola zhodnotená.

#### **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>	25.08.2023
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	26.08.2023
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	16.09.2024 - 10.10.2024 (16.09.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 10.10.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	19.12.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	117 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	430 dní

<sup>1</sup> Zákonomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tofacitinib v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía tofacitinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tofacitinib?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. <b>P</b> opulation)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ankylozujúca spondylitída</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: M45</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (AS), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ reumatológ na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba liekom zo skupiny inhibítorov TNF alfa nie je vhodná alebo nebola dostatočne účinná.</li> </ul> </li> <li>• Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šiestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou tofacitinib nedostaví liečebný účinok.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: REU (reumatológ).</li> </ul>
Intervencia (z angl. <b>I</b> ntervention)	<b>Tofacitinib (TOF)</b>
Komparátor (z angl. <b>C</b> ontrol)	<b>Sekukinumab (SEK)</b>
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežítvanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zlepšenie (odpoveď) podľa ASAS</b> (z angl. Assessment of SpondyloArthritis international Society)</li> <li>• <b>BASDAI50</b> (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> [EMA](#) z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

<sup>4</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ASAS-EULAR a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie NIHO č. 62C.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, SÚKL<sup>6</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 3.9.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 17.9.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

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

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

<sup>5</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>6</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

- 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.

## **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. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných verejných 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?
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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]

Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické zápalové reumatické ochorenie primárne postihujúce axiálny skelet. Presná príčina vzniku AS nie je doposiaľ objasnená. Významnú úlohu zohráva genetická predispozícia, faktory vonkajšieho prostredia a imunopatologické deje. AS je vo veľkej miere asociovaná s antigénom HLA-B27, výskyt tohto antigénu sa na Slovensku predpokladá u 93 % pacientov. Ochorenie postihuje častejšie mužov ako ženy a to v pomere 7:1. Nástup ochorenia je v prevažnej väčšine medzi 20. – 30. rokom života. Približne 15 % pacientov má nástup ochorenia už v detstve. Globálna prevalencia AS je v populácii odhadovaná na 0,1 % – 1,4 %.

##### Závažnosť a symptómy [3]

Najčastejším príznakom ochorenia je chronická bolesť (> 3 mesiace) a stuhnutosť chrbta s nástupom pred 45. rokom života. Bolesť a stuhnutosť chrbtice sa prejavuje najmä v noci a ráno, zlepšuje sa pohybom alebo podaním nesteroidného antiflogistika (NSAID). Často sú prítomné periférne a mimo kĺbové manifestácie ochorenia. Medzi najčastejšie patrí artritída, entezitída, daktylitída, uveitída, psoriáza a chronické zápalové ochorenia tráviaceho traktu (z angl. inflammatory bowel disease, IBD). Pacienti s AS majú taktiež zvýšené riziko komorbidít ako napríklad vysoký krvný tlak, hyperlipidémie, obezita, rôzne infekcie a kardiovaskulárne ochorenia. Progresia AS môže viesť k ireverzibilnej novotvorbe kosti medzi stavcami, ktorá je hlavným determinantom dlhodobej invalidity. Pacienti s AS majú približne 1,4 – 1,5-krát vyššie riziko mortality v porovnaní so všeobecnou populáciou.

#### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Podľa dostupných informácií neexistuje na Slovensku jednotný štandardný diagnostický postup pre ochorenie AS schválený Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) [3]. DR uvádza, že diagnóza AS sa stanovuje na základe modifikovaných newyorských kritérií z r. 1984. Pre diagnostiku AS musí byť splnené jedno z 3 klinických kritérií:

- bolesť chrbtice trvajúca viac ako 3 mesiace, zlepšujúca sa po rozcvičení,
- obmedzenie pohyblivosti lumbálnej chrbtice vo frontálnej a sagitálnej rovine,
- obmedzenie dychových exkurzií.

Súčasne musí byť splnené jedno röntgenologické (RTG) kritérium. Prítomnosť abnormalít sakroiliakálnych kĺbov na klasických RTG snímkach vrátane erózií, ankylózy, zmien šírky kĺbu alebo sklerózy silne indikujú diagnózu AS.

Diagnóza AS býva stanovená od prvých klinických príznakov s odstupom 5 – 7 rokov, nakoľko k RTG zmenám dochádza s oneskorením. Pre včasnú diagnózu je potrebné využívať ďalšie pomocné kritéria, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť rozvoja AS. Patrí medzi ne napr.:

- zápalová bolesť chrbtice, ktorá sa zlepšuje po užití NSAID,
- prítomnosť antigénu HLA-B27,
- prítomnosť pozitívnej rodinnej anamnézy [1].

Podľa vyjadrenia klinického odborníka, ktorí poskytol vstup do hodnotenia NIHO 62C, ktoré sa týkalo rovnakej diagnózy sa v súčasnosti ochorenie diagnostikuje kombináciou klinického a laboratórneho nálezu a zobrazovacích metód [3].

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

Podľa dostupných informácií neexistuje na Slovensku jednotný štandardný terapeutický postup pre ochorenie AS schválený MZ SR. Podľa vyjadrení oslovenej klinickej odborníčky v rámci NIHO hodnotenia 62C [3] sa na Slovensku používajú štandardy ASAS-EULAR (Medzinárodná spoločnosť pre hodnotenie ankylozujúcej spondylitídy a Európskej ligy proti reumatizmu, z angl. Assessment of SpondyloArthritis international Society; European League Against Rheumatism).

#### Farmakologická liečba ochorenia podľa ASAS-EULAR [3,4]

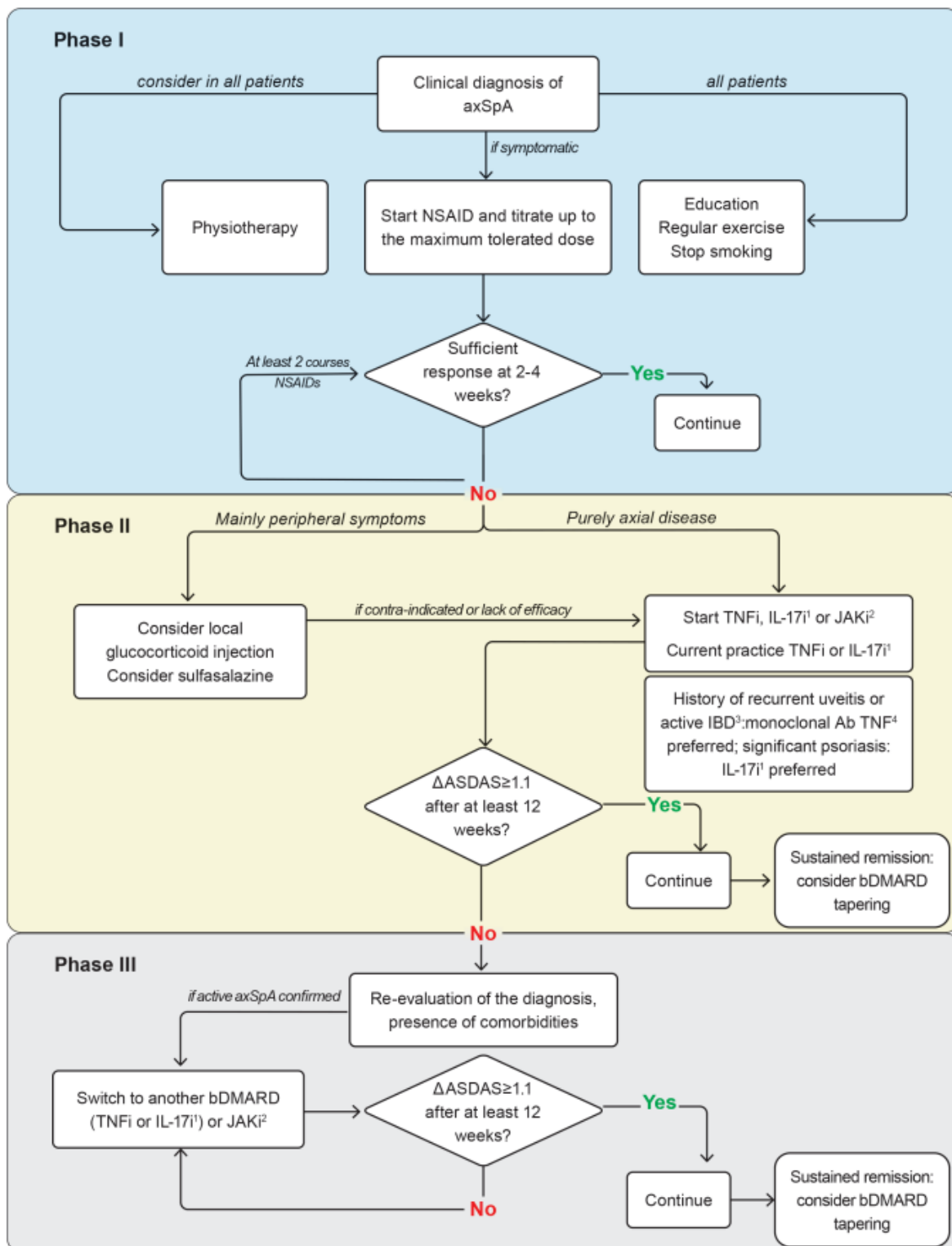
- V prvej línii by mali byť pacientom predpisované NSAID(s) a odporúčaná fyzioterapia (konvenčná liečba). U pacientov, ktorí dobre reagujú na liečbu, sa uprednostňuje nepretržité používanie NSAID, ak je to potrebné na kontrolu symptómov.
- Po zlyhaní konvenčnej terapie, ktorá pozostáva z podávania aspoň dvoch rôznych NSAID v maximálnej dávke počas 4 týždňov, je odporúčané pacientom podávať inhibítory faktora nekrotizujúceho nádory alfa (z angl. tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ), interleukínu 17 (IL-17) alebo Janusových kináz (JAK).
- V súčasnej klinickej praxi je odporúčané začať liečbu inhibítormi TNF- $\alpha$  alebo IL-17.
- Po prvom zlyhaní biologického/cieleného syntetického chorobu modifikujúceho antireumatického lieku (z angl. biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, b/tsDMARD) sa má zvážiť prechod na iný bDMARD (inhibítory TNF- $\alpha$  alebo IL-17) alebo inhibítory JAK.
- Ak je pacient v trvalej remisii, možno zvážiť znižovanie dávky bDMARD.

Schematické znázornenie algoritmu pre manažment AS, založený na odporúčaníach ASAS-EULAR zobrazuje obrázok (Obrázok 1).

Podrobnosti v manažmente a farmakologickej liečbe AS obsahuje tabuľka (Tabuľka 2), ktorá zahŕňa odporúčania a zásady ASAS-EULAR aktualizované v roku 2022. Termín axSpA spoločne zastrešuje axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA) a axiálnu spondylartritídu s rádiografickým dôkazom (AS).



Obrázok 1: Algoritmus založený na odporúčaní ASAS-EULAR pre manažment axSpA



Vysvetlivky: Ab – protilátka; ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy, bDMARD - biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biologické/cielené syntetické choroby modifikujúce antireumatické liečivo, IBD – inflammatory bowel disease, zápalové ochorenie čriev, IL-17i – inhibítory interleukínu 17, JAKi – inhibítory janus kináz

Zdroj: [4]

Tabuľka 2: Odporúčania a zastrešujúce princípy manažmentu ochorenia axSpA podľa ASAS-EULAR (2022)

<b>Zastrešujúce princípy</b>	
A	AxSpA je potenciálne závažné ochorenie s rôznymi prejavmi, ktoré si zvyčajne vyžaduje multidisciplinárny manažment koordinovaný reumatológom.
B	Primárnym cieľom liečby pacienta s axSpA je maximalizovať kvalitu života spojenú so zdravím prostredníctvom kontroly symptómov a zápalu, prevenciou progresívneho štrukturálneho poškodenia a zachovanie/normalizácia fungovania a sociálnej participácie.
C	Optimálny manažment pacientov s axSpA si vyžaduje kombináciu nefarmakologických a farmakologických možností liečby.
D	Liečba axSpA by mala byť zameraná na najlepšiu možnú starostlivosť a musí byť založená na spoločnom rozhodnutí medzi pacientom a reumatológom.
E	AxSpA prináša vysoké individuálne, zdravotné a spoločenské náklady, ktoré by mal ošetrojúci reumatológ pri manažmente zvážiť.
<b>Odporúčania</b>	
1	Liečba pacientov s axSpA by mala byť individuálna podľa aktuálnych prejavov a symptómov ochorenia (axiálne, periférne, extra muskulo-skeletálne prejavy) a charakteru pacienta, vrátane komorbidít a psychosociálnych faktorov.
2	Monitorovanie ochorenia u pacientov s axSpA by malo zahŕňať pacientom reportované ukazovatele (z angl. Patient-Reported Outcomes, PROs), klinické nálezy, laboratórne testy a zobrazovanie, s adekvátnymi nástrojmi a relevantnými pre klinický prejav. Frekvencia monitorovania by sa mala byť individuálna v závislosti od symptómov, závažnosti a liečby.
3	Liečba by sa mala riadiť podľa vopred definovaného cieľa liečby.
4	Pacienti by mali byť poučení o axSpA a motivovaní k pravidelnému cvičeniu a ukončeniu fajčenia; treba zvážiť fyzioterapiu.
5	Pacienti trpiaci bolesťou a stuhnutosťou by mali používať NSAID ako liek prvej voľby až do maximálnej dávky, s úvahou rizika a prínosov. U pacientov, ktorí dobre reagujú na NSAID, sa uprednostňuje nepretržité používanie, ak je to potrebné na kontrolu symptómov,
6	Analgetiká, ako je paracetamol, a lieky podobné opioidom, možno zvážiť pri reziduálnej bolesti po zlyhaní predchádzajúcej odporúčanej liečby, jej kontraindikácii alebo zlej tolerancii.
7	Glukokortikoidové injekcie sa môžu zvážiť do miesta muskuloskeletálneho zápalu. Pacienti s axiálnym ochorením by nemali dostávať dlhodobú liečbu systémovými glukokortikoidmi.
8	Pacienti s čisto axiálnym ochorením by normálne nemali byť liečení csDMARD; sulfasalazín možno zvážiť u pacientov s periférnou artritídou.
9	Inhibítory TNF- $\alpha$ , IL-17A alebo JAK by sa mali zvážiť u pacientov s pretrvávajúcou vysokou aktivitou ochorenia napriek konvenčnej liečbe; súčasná prax je začať liečbu inhibítormi TNF alebo IL-17A.
10	Ak je v anamnéze rekurentná uveitída alebo aktívna IBD, mala by sa uprednostniť monoklonálna protilátka inhibujúca TNF- $\alpha$ . U pacientov s významnou psoriázou môže byť preferovaný inhibítor IL-17A.
11	Absencia odpovede na liečbu by mala viesť k urýchlenému prehodnoteniu diagnózy a sohľadom na prítomnosť komorbidít.
12	Po prvom zlyhaní b/tsDMARD sa má zvážiť prechod na iný bDMARD (inhibítory TNF- $\alpha$ alebo IL-17A) alebo inhibítory JAK.
13	Ak je pacient v trvalej remisii, možno zvážiť znižovanie bDMARD.
14	Totálna endoprotéza bedrového kĺbu by sa mala zvážiť u pacientov s refraktérnou bolesťou alebo invaliditou a rádiografickým dôkazom štrukturálneho poškodenia, nezávisle od veku; u pacientov s ťažkou invalidizujúcou deformitou možno zvážiť spinálnu korekčnú osteotómiu v špecializovaných centrách.
15	Ak dôjde k významnej zmene v priebehu ochorenia, mali by sa zvážiť aj iné možné príčiny okrem zápalu, ako je napríklad zlomenina chrčtice, a malo by sa vykonať adekvátne vyšetrenie vrátane zobrazovacieho vyšetrenia.

Zdroj: [4] prevzaté z [3]

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

**Tofacitinib (TOF)** patrí medzi selektívne inhibítory Janus kináz (JAKs). Inhibuje najmä JAK1, JAK2, JAK3 a v menšej miere tyrozin kinázu 2. 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. Pri AS je odporúčaná dávka TOF 5 mg podávaných perorálne 2x denne.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Xeljanz bol prvýkrát registrovaný na európskej úrovni v 03/2017. Liek Xeljanz nemá v EMA v predmetnej indikácii orphan dezináciu.

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

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je TOF kategorizovaný nasledovne:

Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom

a) reumatológ na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí na predchádzajúcu liečbu jedným alebo viacerými antireumatickými liekmi modifikujúcimi priebeh ochorenia (DMARDs) buď neodpovedali dostatočne, alebo ju netolerovali. Tofacitinib sa môže podávať v monoterapii v prípade intolerancie voči metotrexátu, alebo keď je liečba metotrexátom nevhodná.

b) gastroenterológ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali biologický liek.

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, na Gastroenterologickom pracovisku v Nemocnici BORY, a.s., Bratislava a na Gastroenterologickom oddelení, Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

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

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za jedno balenie lieku XELJANZ (tbl flm 56 x 5 mg) na úrovni ■■■ €, čo predstavuje ■■■ % zľavu z maximálnej ceny vo verejnej lekární 657,95 €/balenie (tbl flm 56 x 5 mg) odvodenú z úradne určenej ceny [5].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

DR v odpovedi na výzvu číslo S17545-2024-OddHL-5-29460 zo dňa 05.04.2024 zmenil požadované IO nasledovne:

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom c) reumatológ na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba liekom zo skupiny inhibítorov TNF alfa nie je vhodná alebo nebola dostatočne účinná.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou tofacitinib nedostaví liečebný účinok.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Indikačné obmedzenie navrhované NIHO:

Požadujeme IO upraviť tak, aby vylučovalo všetky dostupné liečivá zo skupiny TNF alfa inhibítorov, a to nasledovne:

„Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom reumatológ na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba všetkými dostupnými liekmi zo skupiny inhibítorov TNF alfa je kontraindikovaná alebo nebola dostatočne účinná.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak sa po šestnástich týždňoch podávania lieku s účinnou látkou tofacitinib nedostaví liečebný účinok.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Uvedenú zmenu požadujeme z dôvodu, že držiteľ registrácie nepredložil potrebné porovnanie s inhibítormi TNF alfa. Ministerstvo zdravotníctva vyzvalo DR dňa 05.04.2024, aby vykonal porovnanie nielen s liečivom sekukinumab, ale aj s inhibítormi TNF alfa. DR v odpovedi na výzvu porovnanie nepredložil a namiesto toho navrhol zmenu IO (uvedená vyššie).

Hoci DR v navrhovanom IO požaduje úhradu TOF po predchádzajúcej liečbe liekom zo skupiny TNF alfa inhibítorov, nedefinuje konkrétne liečivo ani neposkytuje porovnanie s ostatnými dostupnými TNF alfa inhibítormi.

V súčasnosti je na Slovensku na liečbu AS kategorizovaných päť rôznych TNF alfa inhibítorov, pričom po zlyhaní jedného každý ďalší z nich predstavuje potenciálnu liečebnú možnosť. Podľa aktuálnych medzinárodných terapeutických odporúčaní sa pri zlyhaní jedného TNF alfa inhibítora odporúča buď podanie iného lieku z tejto skupiny, alebo prechod na liečivo s odlišným mechanizmom účinku.

TNF alfa inhibítory sa tiež používajú opakovane v ďalších líniiach po zlyhaní liečiva s odlišným mechanizmom účinku. AS je chronické ochorenie vyžadujúce si celoživotnú liečbu. V klinickej praxi je bežné, že po zlyhaní prvého TNF alfa inhibítora môže pacient prejsť na liečivo s iným mechanizmom účinku, no po jeho zlyhaní sa môže vrátiť k liečbe iným liekom zo skupiny TNF alfa inhibítorov.

V tejto problematike sme oslovili tri odborníčky na liečbu pacientov s predmetným ochorením, z ktorých dve nám poskytli odpoveď.

Odborníčka A uviedla, že zlyhanie pacienta na jednom TNF-alfa inhibítore by považovala za celkové zlyhanie liečby a nutný prechod na liečivo s iným mechanizmom účinku (v súčasnosti sekukinumab). To však nevylučuje možnosť, že po zlyhaní tohto liečiva by bol pacientom podávaný iný liek zo skupiny TNF alfa inhibítorov (alebo TOF).

Odborníčka B uviedla, že by nepovažovala zlyhanie pacienta na niektorom z TNF alfa inhibítorov za zlyhanie celej triedy, keďže podľa odporúčaní je možné podávať ďalšie liečivá v tejto skupine. Dodala tiež, že v praxi vítajú rozšírenie spektra účinnej liečby.

Z uvedených dôvodov považujeme TNF alfa inhibítory, napriek IO navrhnutému DR, za relevantné komparátory. Z dôvodu absencie porovnania zo strany DR navrhujeme IO, ktoré ich explicitne vylučuje.

### **3.8. Relevantné komparátory (B0001)**

Pri DR navrhovanom IO považujeme za relevantné komparátory liečivá zo skupiny TNF alfa inhibítorov a sekukinumab (inhibítor IL17). DR nepovažuje TNF alfa inhibítory za komparátory. Podrobnú diskusiu uvádzame vyššie, v časti 3.7.

Pri NIHO navrhovanom IO považujeme za jediný relevantný komparátor sekukinumab.

### **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

V prípade NIHO navrhovaného IO nepovažujeme TNF alfa inhibítory za komparátory, nakoľko ich IO vylučuje.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Boli nájdené štúdie jedine s placebom (PLA). Pre účely tohto hodnotenia bola identifikovaná jedna relevantná štúdia – štúdia A3921120.

Porovnanie účinnosti TOF voči komparátoru SEK DR dokazuje prostredníctvom sieťovej metaanalýzy (z angl. Network meta-analysis, NMA) [6]. DR nám poskytol NMA v rámci odpovede na výzvu na opravu.

Tabuľka 3: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03502616	A3921120	TOF	PLA do 16. týždňa, TOF	133:136	ukončená

TOF – tofacitinib; PLA – placebo

Zdroj: [7]

Štúdia A3921120 (NCT03502616) je pivotná štúdia preukazujúca účinnosť a bezpečnosť TOF v liečbe AS u dospelých pacientov. Štúdia je fázy III, randomizovaná a placebom kontrovaná. Štúdia mala 2 fázy:

- Prvú: dvojito zaslepenú po týždeň 16, v ktorej boli pacienti randomizovaní a užívali buď TOF (5 mg 2x denne) alebo placebo.
- Druhú: otvorenú od týždňa 16 po týždeň 48, kedy všetci pacienti užívali TOF (5 mg 2x denne).

Do štúdie bolo celkom zaradených 269 pacientov. Cca 80 % pacientov bolo naivných voči bDMARDs, cca 20 % pacientov v minulosti užívalo bDMARDs [7].

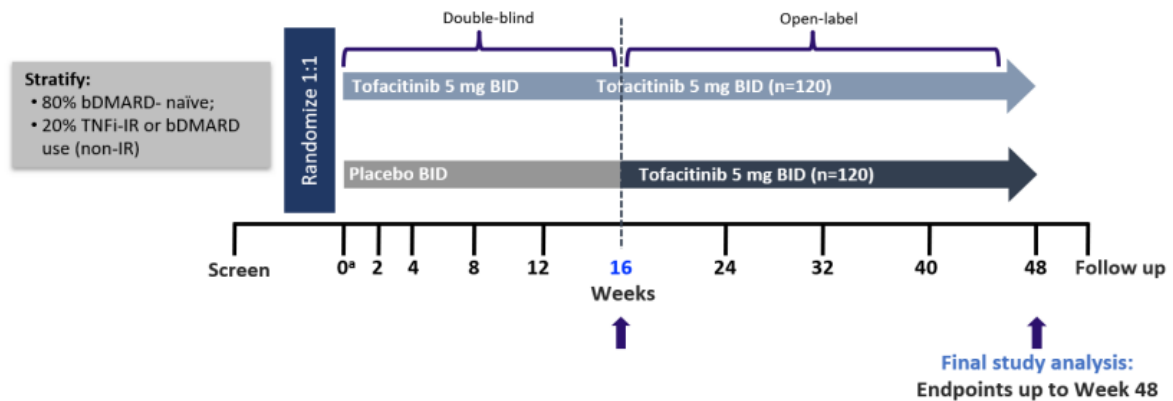
Predložená NMA porovnávala TOF s inhibítormi TNF- $\alpha$  a IL-17A. Populácia pacientov bola rozdelená na bDMARD naivných pacientov (zahrnutých bolo 24 štúdií) a pacientov v minulosti predliečených s bDMARD (zahrnutých bolo 5 štúdií).

### Čas analýzy dát

V štúdií A3921120 bola účinnosť a bezpečnosť TOF v porovnaní s PLA vyhodnotená po 16 týždňoch. Následne po 16 týždňoch prešli pacienti z kontrolného ramena (PLA) taktiež na liečbu TOF. Finálna analýza výsledkov účinnosti

a bezpečnosti bola vykonaná po ukončení štúdie v 48. týždni. Schematické znázornenie časového priebehu štúdie A3921120 zobrazuje obrázok (Obrázok 2).

Obrázok 2: Časový priebeh štúdie A3921120



Zdroj: [8, str. 58]

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

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

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

**ASAS20** (z angl. Assessment in Spondyloarthritis International Society, Hodnotenie medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu)

= zlepšenie (odpoveď) o  $\geq 20\%$  podľa kritérií ASAS v 16. týždni.

**ASAS40** zlepšenie (odpoveď) o  $\geq 40\%$  podľa kritérií ASAS v 16. týždni.

**BASDAI50** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

= je dotazník, v ktorom pacient odpovedá na 6 otázok podľa stavu v predchádzajúcom týždni, ktoré súvisia s únavou, bolesťou chrbtice, bolesťou/opuchom kĺbov, oblasťami lokálnej citlivosti a rannou stuhnutosťou. Odpovede sa označia na 10 centimetrovej vizuálnej analógovej stupnici (z angl. Visual Analogue Scale, VAS), pričom 0 značí žiadne symptómy [9,10].

Vo všetkých uvedených ukazovateľoch bol TOF signifikantne účinnejší oproti PLA. Nižšie uvádzame výsledky zo štúdie A3921120. Výsledky účinnosti pre celkovú populáciu zobrazuje tabuľka (Tabuľka 4). Výsledky účinnosti pre podskupiny zobrazuje tabuľka (Tabuľka 5).

Tabuľka 4: Vyhodnotenie účinnosti TOF v 16. týždni na základe štúdie A3921120 v celkovej populácii pacientov

Ukazovateľ	TOF (n=134)	Placebo (n=136)
<b>ASAS20</b>	56,4 %	29,4 %
<b>ASAS40</b>	40,6 %	12,5 %
<b>BASDAI50</b>	42,9 %	17,7 %

[7]

Tabuľka 5: Vyhodnotenie účinnosti TOF v 16. týždni na základe štúdie A3921120 v podskupine pacientov

bDMARD naivní pacienti	TOF (n=102)	Placebo (n=105)
<b>ASAS20</b>	61,8 %	33,3 %
<b>ASAS40</b>	45,1 %	14,3 %
bDMARD predliečení pacienti	TOF (n=31)	Placebo (n=31)
<b>ASAS20</b>	38,7 %	16,1 %
<b>ASAS40</b>	25,8 %	6,5 %

[7]

Na základe výsledkov predloženej NMA nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel v hodnotených ukazovateľoch medzi TOF a SEK. Podľa záverov predloženej NMA sa dá považovať TOF za podobne účinný ako SEK. Účinnosť TOF v porovnaní so SEK na základe výsledkov z predloženej NMA v populácii pacientov v minulosti predliečených s bDMARD zobrazuje obrázok (Obrázok 3).

Obrázok 3: Účinnosť TOF vs. SEK na základe výsledkov z NMA u populácie pacientov v minulosti predliečených bDMARD



[1]

#### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

##### Kvalita života podľa dotazníka ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)

ASQoL je validovaný dotazník kvality života špecifický pre ochorenie AS s 18 otázkami. Skóre je v rozmedzí 0 – 18, pričom vyššie skóre indikuje horšiu kvalitu života v súvislosti so zdravím (z angl. Health-Related Quality of Life, HRQoL) [11].

Kvalita života bola v rámci štúdie A3921120 hodnotená dotazníkom zameraným na kvalitu života pacientov s AS (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, **ASQoL**). Zaznamenával sa rozdiel v skóre po 16 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Zníženie skóre v tomto dotazníku predstavuje zlepšenie kvality života. V ramene s TOF bolo zaznamenané zlepšenie kvality života o 4 body a v ramene PLA o 2 body. Pokles bol medzi ramenami štatisticky významný. Podľa dostupnej literatúry je zlepšenie skóre ASQoL o 1 – 2 body považované za klinicky relevantné [12].

Dáta analyzované v predloženej NMA [redacted] štatisticky významné rozdiely v kvalite života meranej dotazníkom ASQoL medzi TOF a SEK. Numerický rozdiel v kvalite života medzi TOF a SEK bol [redacted] bod [redacted].

##### Kvalita života podľa dotazníka BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index)

Dotazník BASFI obsahuje desať položiek týkajúcich sa fyzickej funkcie v predchádzajúcom týždni, ktoré sú hodnotené pomocou buď 10-bodovej číselnej stupnice alebo 10 cm VAS (vizuálna analógová škála). Konečné skóre je na stupnici od 0 (najhoršie) do 10 (najlepšie) [13].



V štúdiu A3921120 bolo po 16 týždňoch zaznamenané zlepšenie kvality života meranej zmenou v skóre BASFI v ramene liečenom TOF (-2,1 bodu) v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bolo podávané PLA (-0,8 bodu) so štatisticky významným poklesom skóre. Podľa dostupnej literatúry je toto zlepšenie skóre považované za klinicky relevantné [14].

Kvalita života nebola v predloženej NMA meraná prostredníctvom dotazníka BASFI.

### 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť bola hodnotená na základe klinickej štúdie A3921120, ktorá porovnávala bezpečnosť TOF oproti placebo. V rámci predloženej NMA bola bezpečnosť zhodnotená len opisne.

### 4.4. Výsledky bezpečnosti

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V ramene TOF bol zaznamenaný vyšší výskyt nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE) oproti placebo, pričom išlo najmä o infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, hnačku, bolesti kĺbov, zvýšenie ALT, proteinúriu a bolesti hlavy.

Predložená NMA popisuje, že výskyt závažných AE bol [REDACTED]

#### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

TOF 5mg sa má podávať perorálne. Liečbu majú začať špecializovaní lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou ochorení, na ktorých liečbu je TOF indikovaný a na liečbu musia aj dohliadať.

TOF sa má užívať iba v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne iné vhodné alternatívy u pacientov:

- nad 65 rokov,
- s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze,
- s rizikovými faktormi pre malignitu.

Liečba TOF sa musí prerušiť pri objavení závažnej infekcie. Prerušenie môže byť tiež potrebné pri manažmente abnormalít súvisiacich s dávkou ako sú anémie, neutropénie, lymfopénie. Podľa závažnosti laboratórnych abnormalít sa odporúča dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby [15].

### 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

#### Interná validita

##### Štúdia A3921120

Internú validitu klinickej štúdie A3921120 považujeme za dostatočnú v súlade s tvrdeniami hodnotiacej skupiny NICE (z angl. evidence review group, ERG) [8]. Limitácie znižujúce internú validitu štúdie sú zahrnuté v bodoch nižšie:

- Účinnosť a bezpečnosť TOF nebola v štúdiu porovnávaná voči dostupnému aktívnemu komparátoru.
- Udržiavacia časť štúdie (16. – 48. týždeň) nebola zaslepená ani kontrolovaná.
- V podskupine pacientov v minulosti predliečených s bDMARD bol zahrnutý nízky počet pacientov (n=31).
- Sponzorom štúdie A3921120 je firma Pfizer, ktorá je zároveň DR.

#### NMA

V predloženej NMA sa autori snažili zahrnúť všetky štúdie, ktoré sledovali ukazovatele účinnosti, bezpečnosti a kvality života v indukčnej fáze liečby s trvaním 12 – 16 týždňov v závislosti od štúdie. Výsledky boli reportované

samostatne pre jednotlivé populácie vzhľadom na predošlú liečbu bDMARDs. V internú validitu predloženej NMA považujeme za dostatočnú. Limitácie znižujúce internú validitu NMA sú zahrnuté v bodoch nižšie:

- Výsledky reportované pre populáciu pacientov v minulosti predliečených s bDMARD predstavujú neistotu v dôsledku nízkeho počtu pacientov v jednotlivých štúdiách v tejto populácii.
- Nedostatok údajov o bezpečnosti v dôsledku krátkeho sledovania s nedostatočným výskytom udalostí v jednotlivých zahrnutých štúdiách.
- Sponzorom NMA je firma Pfizer, ktorá je zároveň DR.

## Externá validita

### Štúdia A3921120

V externej validite štúdie A3921120 sme identifikovali niekoľko limitácií:

- Populáciu v rámci navrhovaného IO predstavujú pacienti v minulosti predliečených s TNF alfa inhibítormi. V rámci štúdie A3921120 reprezentoval túto skupinu nízky počet pacientov – 23,3 % (n = 31).
- TOF sa užíva perorálne 2x denne a dá sa predpokladať, že pacienti nebudú adherentní na liečbu v takej miere ako tomu bolo v klinickej štúdii, čo môže mať dopad na pozorovaných prínosoch liečby TOF.
- NICE poukazuje na fakt, že v októbri 2021 vydala anglická agentúra pre reguláciu liekov a zdravotníckych výrobkov (z angl. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) upozornenie, že pokiaľ existujú iné alternatívy, TOF sa nemá užívať u populácii staršej ako 65 rokov, u súčasných a minulých fajčiaroch u pacientov s rizikom kardiovaskulárnych ochorení a u pacientov s rizikovými faktormi malignity [8 str. 316]. Tieto upozornenia sú zahrnuté aj v SPC lieku Xeljanz. Populácia pacientov zahrnutá v štúdii A3921120 zahŕňa aj pacientov, ktorých uvedené upozornenie vylučuje (napr. súčasní fajčiari tvorili 25,6 % pacientov v ramene s TOF).

## NMA

Limitáciu predloženej NMA predstavuje nedostatok dát u populácie v rámci navrhovaného IO:

- NMA popisuje, že dáta pacientov v minulosti predliečených s bDMARD boli obmedzené, nakoľko jednotlivé štúdie zahŕňali nízky počet pacientov v tejto skupine, čo viedlo k širokým intervalom neistoty v analyzovaných výsledkoch. Pacienti v minulosti predliečení s bDMARD sú predmetom tohto hodnotenia, z toho dôvodu sú výsledky NMA spojené s neistotou.

## 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 komparátory?

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

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR v pôvodnom podaní zvolil pri modelovaní nákladovej efektívnosti lieku Xeljanz analýzu užitočnosti nákladov (z angl. cost-utility analysis, CUA). Ako komparátor DR použil SEK.

DR sme prostredníctvom výzvy dňa 16.9.2024 vyzvali, aby doplnil predložený farmako-ekonomický model o scenár, kedy sú modelované rovnaké prínosy pre TOF a SEK. Dôvodom tejto požiadavky bolo, že DR nepredložil dôkazy, ktoré by preukazovali štatisticky významný prínos TOF voči SEK. Taktiež zo záverov zahraničných HTA agentúr vyplýva non-inferiorita medzi TOF a SEK [8, 16]. DR v odpovedi na výzvu dňa 10.10.2024 dodal model s požadovaným scenárom. Tento scenár považujeme za základný scenár. Typ analýzy preferujeme analýzu minimalizáciu nákladov (z angl. cost minimization analysis, CMA).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Model **akceptujeme**. Z dôvodu CMA sa k nerelevantným prvkom analýzy podrobne nevyjadrujeme.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

N/A

#### 5.1.3 Populácia

N/A

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

N/A

#### 5.1.5 Údaje o kvalite života

N/A

#### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

N/A

## 5.1.7 Náklady

### Zotrvanie na liečbe

**Akceptujeme s neistotou** modelovanie DR. DR predpokladá rovnakú mieru dlhodobého prerušenia liečby pre TOF a SEK. Keďže nie sú dostupné údaje o dlhodobom zotrvaní pacientov na liečbe v reálnej klinickej praxi, predpoklad rovnakého zotrvania na liečbe je spojený s neistotou. Túto problematiku ďalej rozoberáme v časti 5.3.

### Jednotkové náklady na lieky

DR v predloženej CMA použil náklady na SEK podľa úhrad zo zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 1.8.2023 vo výške 1003,63 €/balenie. Na intervenciu boli v analýze použité požadované úhrady DR ■■■ €/balenie. Zhrnutie použitých úhrad a dávkovacích režimov za intervenciu a komparátor zobrazuje tabuľka (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Náklady a dávkovací režim jednotlivých liekov použitý v analýze DR

Liek	Veľkosť balenia	Úhrada /balenie	Dávkovací režim pri AS
Cosentyx (SEK)	sol ira 2x1 ml/150 mg (striek.inj.skl. v pere SensoReady)	1003,63 €	150 mg subkutánne so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky.
Xeljanz (TOF)	tbl flm 56x5 mg (blis.Al/PVC/Al)	■■■	5 mg 2x denne perorálne

[1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** úhradu za SEK na základe ZKL z 1.8.2023. Úhradu sme upravili na 995,43 €/balenie na základe aktuálneho ZKL (12/2024). **Akceptujeme** dávkovací režim jednotlivých liekov použitý v ekonomickej analýze.

### Náklady na nežiaduce udalosti

DR započítava náklady na AE pre rameno TOF vo výške ■■■ a pre rameno SEK vo výške ■■■.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** započítavanie nákladov na AE v predloženej analýze. Typ NIHO preferovanej analýzy predstavuje CMA. Na základe predloženej NMA považujeme bezpečnostný profil TOF a SEK za podobný. Z týchto dôvodov preferujeme prístup, pri ktorom sa náklady spojené s AE v ekonomickom modeli nezohľadňujú.

### Ostatné náklady

**Akceptujeme** náklady na podanie, náklady na monitorovanie liečby a náklady na manažment ochorenia vo výške ako ich uvádza DR.

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

### 5.2.1 Výsledok CMA predloženej DR

Tabuľka 7: Výsledky CMA podľa DR

	Intervencia		Komparátor	
	TOF		SEK	
<b>Vstupné údaje CMA</b>				
Cena za balenie:	■■■			1003,63 €
<b>Výsledky CMA</b>				
Celkové náklady	■■■		■■■	
Náklady na lieky	■■■		■■■	
Náklady na podanie				
Náklady na monitorovanie liečby				

Náklady na nežiaduce udalosti		
Náklady na manažment ochorenia		
Rozdiel TOF voči SEK		

[Farmako-ekonomický model]

### 5.2.2 Výsledok CMA podľa NIHO

V predloženej CMA podľa DR TOF nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. Pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti TOF je potrebná zľava vo výške ■■■ % z požadovanej úhrady a zľava ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Tabuľka 8: Výsledky CMA podľa NIHO

	Intervencia	Komparátor
	TOF	SEK
<b>Vstupné údaje CMA</b>		
Cena za balenie:	■■■	995,43 €
Potrebná zľava z navrhovanej úhrady:	■■■	
<b>Výsledky CMA</b>		
Celkové náklady	■■■	■■■
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na monitorovanie liečby	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■
Rozdiel TOF voči SEK	■■■	■■■

[Farmako-ekonomický model]

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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.

**Neistotu spojenú s výsledkom CMA považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR žiada o kategorizáciu lieku Xeljanz u populácii pacientov, ktorí boli v predošlej línii liečení inhibítorom TNF alfa. NMA dokazujúca podobnú účinnosť TOF a SEK popisuje ako limitáciu nedostatok pacientov v danej podskupine v jednotlivých štúdiách, čo viedlo k širokým intervalom neistoty v analyzovaných výsledkoch. Z uvedeného dôvodu je predpoklad rovnakej účinnosti TOF a SEK u hodnotenej podskupiny pacientov spojený s neistotou.
- TOF je potrebné užívať dlhodobo, perorálne, každý deň, 2x denne. SEK sa užíva subkutánne v udržiavacej dávke 1x mesačne. Nie sú dostupné dáta o dlhodobej adherencii pacientov v reálnej klinickej praxi na liečbu TOF. Je riziko, že pacienti v reálnej klinickej praxi budú rozdielne adherentní na liečbu TOF a SEK, čo sa môže premietnuť do prínosov jednotlivých liečebných režimov. Túto problematiku diskutoval tiež NICE v rámci hodnotenia TOF v rovnakej indikácii [8 str. 320]. Z uvedeného dôvodu je predpoklad dlhodobej rovnakej účinnosti TOF a SEK spojený s neistotou.

## 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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

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

**Neakceptujeme** rozdielnu mieru odpovede na liečbu u TOF a SEK. Mieru odpovede sme nastavili na rovnakú hodnotu v súlade s FER.

**Neakceptujeme** úhradu SEK podľa ZKL platného 08/2023. Úhradu sme zmenili podľa aktuálne platného ZKL 12/2024 na 995,43 €.

**Neakceptujeme** počet pacientov liečených liekom TOF, nakoľko DR vo FER neuvádza presný výpočet pacientov liečených TOF (neuvádza odhady o penetrácii na trh a podobne).

Na základe Metodической príručky MZ SR [17] sme rozdelili populáciu nasledovne:

- Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL.
- Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie).

Vo výpočte pacientov sme vychádzali z publikácie spoločnosti Pharm-In, ktorú nám predložil DR [2]. Spoločnosť Pharm-In zrealizovala epidemiologickú analýzu pre rok 2022 z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI). Ako PSVL sú označení prevalentní pacienti, ktorí zlyhali na liečbe TNF alfa a v súčasnosti sú liečení podpornou terapiou alebo SEK. Podľa analýzy Pharm-In bolo v roku 2022 ■■■ % prevalentných pacientov liečených konvenčnou alebo biologickou liečbou, pričom ■■■ % z nich dostávalo výhradne biologickú liečbu počas jedného roka. Podľa prieskumu Pharm-In počet pacientov liečených biologickou liečbou v rokoch 2017 – 2022 medziročne stúpala. V období 2020–2022 predstavoval priemerný ročný nárast pacientov na biologickej liečbe ■■■ %. Tento trend sme aplikovali na roky 2022–2024, s predpokladom, že v roku 2024 bude ■■■ % pacientov výlučne na biologickej liečbe alebo kombinácii biologickej a konvenčnej liečby. Podľa špecialistov ■■■ % pacientov neodpovedá na biologickú liečbu. Prevalencia medzi rokmi 2017–2022 medziročne stúpala o ■■■ %.

Ako PBVL sú označení incidentní pacienti, ktorí budú v budúcnosti diagnostikovaní a zlyhajú na liečbe TNF alfa.

Na týchto pacientov sme aplikovali rovnaké predpoklady ako na skupinu PSVL a teda ■■■ % pacientov bude liečených konvenčnou alebo biologickou liečbou. Z nich ■■■ % bude liečených výhradne biologickou liečbou alebo biologickou a konvenčnou. Podobne ako pri PSVL sme aplikovali ■■■ % medziročný nárast počtu liečených pacientov. V prípade PBVL sme tento nárast aplikovali do roku 2025, čo predstavuje ■■■ %. Predpokladáme, že ■■■ % týchto pacientov zlyhá na biologickej liečbe. Incidencia medzi rokmi 2017–2022 klesala o ■■■ %.

Pacientov z ramena PSVL zahrňame do modelu v roku 2024, keďže predpokladáme, že tento počet zodpovedá predpokladanému stavu na konci roku 2024. Pacientov z ramena PBVL zahrňame do modelu až od roku 2025. V dôsledku toho skupinu PBVL od skupiny PSVL neodčítavame.

Výpočet pacientov podľa NIHO uvádzame v tabuľke (Tabuľka 10). Pri analýze dopadu na rozpočet sme aplikovali maximálnu penetráciu 40 % v treťom roku od zaradenia lieku Xeljanz do ZKL pre PBVL a 40 % v druhom roku pre PSVL.

Tabuľka 10: Výpočet pacientov na liečbu TOF podľa NIHO

<b>Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL)</b>	<b>%</b>	<b>Počet</b>
Počet dospelých prevalentných pacientov v r. 2022		
Aplikovanie medziročného nárastu prevalence ■ rok 2024		
Z toho pacienti liečení konvenčnou alebo biologickou liečbou		
Z toho pacienti výlučne na biologickej liečbe alebo biologickej a konvenčnej s aplikovaním medziročného rastu ■ po rok 2024		
Z toho pacienti, ktorí neodpovedali na biologickú liečbu		
<b>Cieľová populácia z ramena PSVL</b>	-	
<b>Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)</b>	<b>%</b>	<b>Počet</b>
Počet všetkých <b>novodiagnostikovaných pacientov</b> v r. 2022	-	
Aplikovanie medziročného poklesu incidencie ■, rok 2025		
Z toho pacienti liečení konvenčnou alebo biologickou liečbou		
Z toho pacienti výlučne na biologickej liečbe alebo biologickej a konvenčnej s aplikovaním medziročného rastu ■ po rok 2025		
Z toho pacienti, ktorí neodpovedali na biologickú liečbu		
<b>Cieľová populácia z ramena PBVL</b>	-	

Zdroj: NIHO výpočet na základe [2]

**Ostatné predpoklady NIHO:**

- Za najskorší možný termín zaradenia TOF do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme 04/2025.

Tabuľka 11: Dopad na rozpočet rozpočítaný na roky podľa NIHO pri zaradení TOF do ZKL k 04/2025

	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov	■	■	■	■	■
<b>Náklady na TOF pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Náklady na TOF pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad TOF pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad TOF pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

Tabuľka 12: Dopad na rozpočet v nasledujúce roky po zaradení TOF do ZKL

	<b>1 – 12 mesiacov</b>	<b>13 – 24 mesiacov</b>	<b>25 – 36 mesiacov</b>
Počet nových pacientov	■	■	■
Počet pacientov na liečbe ku koncu obdobia	■	■	■
Celkový počet pacientov	■	■	■
<b>Náklady na TOF pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Náklady na TOF pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
<b>Čistý dopad TOF pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■
<b>Čistý dopad TOF pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■

Zdroj: Výpočet NIHO

## 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>
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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 priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

TOF prináša novú liečebnú možnosť s odlišným mechanizmom účinku v porovnaní s dostupnou biologickou liečbou pre pacientov s AS. TOF sa má užívať iba v prípade, že nie sú k dispozícii žiadne iné vhodné alternatívy u pacientov nad 65 rokov, s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze a s rizikovými faktormi pre malignitu. Liečba TOF sa musí prerušiť pri objavení závažnej infekcie. Prerušenie môže byť tiež potrebné pri manažmente abnormalít súvisiacich s dávkou ako sú anémia, neutropénia, lymfopénia. Podľa závažnosti laboratórnych abnormalít sa odporúča dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby



### **Profesionálne hodnoty (F0007)**

Kategorizovanie TOF rozšíri lekárom možnosti liečby dospelých pacientov s aktívnou AS, ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu a u ktorých liečba liekom zo skupiny inhibítorov TNF alfa nie je vhodná alebo nebola dostatočne účinná.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

TOF je podávaný perorálnou cestou samotným pacientom. Neočakávame zmenu v organizačnej záťaži pri poskytovaní TOF.

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

Na základe navrhovaného preskripčného obmedzenia by mal rozhodovať o tom, či je pacient spôsobilý na liečbu TOF reumatológ.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu TOF k terajším dostupným liečbam AS.

### **Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k rovnosti v prístupe liečbe TOF.

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

AS má vplyv na fyzický aj mentálny stav pacienta. Zlepšenie prejavov AS môže viesť k lepšiemu pracovnému výkonu a kvalitnejšiemu bežnému životu pacientov

### **Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Pri liečbe AS sú dostupné viaceré možnosti liečby preto je potrebné, aby lekár pri komunikácii s pacientom dobre popísal dostupné možnosti, ich predpokladané účinky a riziká s nimi spojené.

### **Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

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

- u pacientov vo veku 65 rokov a starších,
- u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze (ako je fajčenie v súčasnosti alebo dlhodobé fajčenie v minulosti),
- u pacientov s rizikovými faktormi pre malignitu (napr. malignita v súčasnosti alebo v minulosti).

## **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

**Autori**

Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: HO je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia

**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**

Oravcová H., Královič N.: Liečivo tofacitinib (Xeljanz) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, po predchádzajúcej liečbe TNF alfa inhibítorom. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL90; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Xeljanz a jeho prílohy na účely kategorizácie. Portál kategorizácie; ID konania: 29460; (*Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny*). Dostupné 10/2024 z: [kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29460](https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29460)
- [2] Ondrušová M., Kyselicová A., Vándor Svidová S.: Epidemiologické ukazovatele aktívnej ankylozujúcej spondylitídy a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu tofacitinibom. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
- [3] Piros M., Grajcarova L., Tomek F., Palencar M., Seliga L.: Liečivo bimekizumab (liek Bimzelx) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou po konvenčnej liečbe. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 62C; 2024; Bratislava: NIHO.
- [4] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published online October 21, 2022. doi:<https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296>. Dostupné z: <https://ard.bmj.com/content/82/1/19.long>
- [5] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2024 – 31.12.2024; Dostupné 12/2024 z: <https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202412/lieky202412.zip>
- [6] Grace C Wright, Kristi Mizelle, Tim J Inocencio, Joseph C Cappelleri, Arne Yndestad,5 Sujatha Menon, Oluwaseyi Dina, Sonya J Snedecor. Comparative efficacy and safety of tofacitinib to biologic disease modifying antirheumatic drugs and other Janus kinase inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and network meta-analysis
- [7] Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219601 Dostupné 6.9.2024 na: [Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study | Annals of the Rheumatic Diseases \(bmj.com\)](https://ard.bmj.com/content/82/1/19.long)
- [8] NICE TA920, Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis: committee paper. Dostupné 10/2024 z: [Overview | Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/TA920)
- [9] BASDAI score; Dostupné 11/2024 z <https://reference.medscape.com/calculator/299/bas dai>
- [10] The Bath Indices; Dotupné 11/2024 z [https://www.physio-pedia.com/The\\_Bath\\_Indices](https://www.physio-pedia.com/The_Bath_Indices)
- [11] ASQoL; Dostupné 11/2024 z [https://www.physio-pedia.com/Evaluation\\_of\\_Ankylosing\\_Spondylitis\\_Quality\\_of\\_Life](https://www.physio-pedia.com/Evaluation_of_Ankylosing_Spondylitis_Quality_of_Life)
- [12] van, Revicki DA, Gooch K, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(4):R124-R124. doi:<https://doi.org/10.1186/ar2790>. Dostupné 2024 z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745808/pdf/ar2790.pdf>
- [13] Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-58. Dostupné z: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.20575>
- [14] Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R, et al. The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(9):1680-1686. doi:<https://doi.org/10.3899/jrheum.15124>. Dostupné z: <https://www.jrheum.org/content/43/9/1680.long>
- [15] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Xeljanz, Dostupné 9/2024 na: [Xeljanz, INN-tofacitinib citrate \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/xejanz)
- [16] SÚKL; Hodnotící zpráva o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XELJANZ, dostupné 10/2024 z: [Vlastnosti písemnosti \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz)
- [17] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 09/2024 z: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku\\_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx)

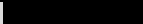
## 9. Apendix

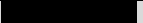
### 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

V rámci hodnotenia sme s cieľom zodpovedať špecifickú otázku, oslovili niekoľko odborníkov, pričom vstup do hodnotenia nám dodali:



Otázka Dátum poslania: 04.12.2024	Odpoveď -  Dátum odpovede: 08.12.2024	Vyhodnotenie odpovede
Podľa odporúčaní ASAS-EULAR sa po zlyhaní pacientov na jednom TNF-alfa inhibítore môže podať ďalší TNF-alfa inhibítor. Považovali by ste, prosím, liečbu aspoň dvoma TNF-alfa inhibítormi za celkové zlyhanie liečby TNF-alfa inhibítormi a nutnú zmenu mechanizmu účinku?	Nepovažovala by som zlyhanie dvoch antiTNF inhibítorov za zlyhanie celej triedy a nutnú zmenu mechanizmu účinku, hoci v praxi vidáme nižšiu účinnosť následných preparátov z tej istej triedy. Aktuálne odporúčania pri ankylozujúcej spondylitíde nehovoria, že je vhodná zmena mechanizmu účinku, len že bežná prax je začínať TNF-I alebo inhibítorom IL 17 pre väčšie dlhodobé skúsennosti s nimi. Samozrejme v praxi vítame rozšírenie spektra účinnej liečby, keďže je ochorenie chronické a časť pacientov neodpovedá dostatočne na predchádzajúcu liečbu.	<b>Odpoveď akceptujeme.</b> Z dôvodu chýbajúceho porovnania DR s TNF-alfa inhibítormi požadujeme IO upraviť tak, aby vylučovalo všetky dostupné liečivá zo skupiny TNF alfa inhibítorov.

Otázka Dátum poslania: 04.12.2024	Odpoveď DR -  Dátum odpovede: 04.12.2024	Vyhodnotenie odpovede
Podľa odporúčaní ASAS-EULAR sa po zlyhaní pacientov na jednom TNF-alfa inhibítore môže podať ďalší TNF-alfa inhibítor. Považovali by ste, prosím, liečbu aspoň dvoma TNF-alfa inhibítormi za celkové zlyhanie liečby TNF-alfa inhibítormi a nutnú zmenu mechanizmu účinku?	Pri liečbe pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou - po zlyhaní liečby po jednom TNF- alfa inhibítore je vysoká pravdepodobnosť zlyhania aj po druhom TNF - alfa inhibítore. Zlyhanie liečby po jednom TNF alfa inhibítore je možné považovať za celkové zlyhanie liečby TNF alfa inhibítormi a nutná zmena mechanizmu účinku. Prechod na iný TNF alfa inhibítor volíme vtedy ak prechod na liečivo s iným mechanizmom účinku nie je možný či už z dôvodu kontraindikácii, komorbidity, iných liekových interakcií a podobne.	<b>Odpoveď akceptujeme.</b> Uvedené však nevyklučuje možnosť, že po zlyhaní liečiva s iným mechanizmom účinku by bol pacientom opätovne podávaný liek zo skupiny TNF-alfa inhibítorov (alebo TOF). Z dôvodu chýbajúceho porovnania DR s TNF-alfa inhibítormi požadujeme IO upraviť tak, aby vylučovalo všetky dostupné liečivá zo skupiny TNF alfa inhibítorov.

## 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tofacitinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výzvy a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

*Výzva na opravu č. 1*

<b>Požadované doplnenia</b>	<b>Odpoveď DR</b>	<b>Vyhodnotenie odpovede DR</b>
Dátum zverejnenia výzvy: 16.09.2024	Dátum odpovede: 10.10.2024	
Predloženie NMA, z ktorej DR odvodzuje účinnosť intervencie voči komparátoru.	DR poskytol vyžiadanú NMA.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie farmako-ekonomického modelu u scenár, v ktorom sú modelované rovnaké prínosy pre intervenciu a komparátor.	DR doplnil farmako-ekonomický model o požadovaný scenár.	Odpoveď akceptujeme.