

## 2. Hodnotící zpráva

o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady  
léčivého přípravku RINVOQ

Správní řízení sp. zn. SUKLS311431/2021

Ústav z důvodu předložení nových podkladů pro rozhodnutí a z důvodu změny obsahu podání (žádosti) přistupuje k vydání další hodnotící zprávy.

### 1 ŽADATEL A LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK

**Žadatel:** AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, IČ: HRA 9790, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Spolková republika Německo

**Zástupce:** AbbVie s.r.o., IČ: 24148725, Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 – Stodůlky

*(dále jen „žadatel“ nebo „AbbVie“)*

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
L04AA44	0255172	RINVOQ	30MG TBL PRO 28 KAL
L04AA44	0238760	RINVOQ	15MG TBL PRO 98(2X49) KAL

*(dále jen „Rinvoq“)*

Léčivá látka: upadacitinib

Ústav nezjistil existenci totožných<sup>1</sup> registrovaných přípravků.

### 2 PŘEHLED PRŮBĚHU SPRÁVNÍHO ŘÍZENÍ

Podrobný popis průběhu řízení je uveden v kapitole 9: Příloha 1 – Průběh řízení a vypořádání námitek.

<b>Zahájení správního řízení</b>	<b>12. 11. 2021</b>
Vložení/aktualizace cenových referencí pro maximální cenu výrobce	21. 12. 2021, 2. 8. 2022/31. 10. 2022
Vložení/aktualizace cenových referencí pro výši úhrady	21. 12. 2021, 2. 8. 2022, 31. 10. 2022, 8. 11. 2022
<b>Hodnotící zpráva</b>	<b>7. 2. 2022</b>
<b>Sdělení o ukončení shromažďování podkladů</b>	<b>7. 2. 2022</b>
Odborné stanovisko – Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP (ČDS)	21. 2. 2022
Podání účastníka – Svaz zdravotních pojišťoven (Svaz)	21. 2. 2022
Podání účastníka – žadatel	30. 3. 2022, 10. 5. 2022, 8. 8. 2022, 29. 8. 2022, 3. 10. 2022, 11. 10. 2022

<sup>1</sup> S ohledem na princip totožnosti zakotvený v ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění a rozhodovací činnost Ministerstva zdravotnictví ČR (např. rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008 či příkaz č. j. MZDR21569/2009), považuje Ústav pro účely stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady za totožné léčivé přípravky se stejným držitelem rozhodnutí o registraci, stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou.

Žádost o povolení změny obsahu podání	10. 5. 2022
Usnesení o povolení změny obsahu podání (žádosti)	16. 5. 2022
Výzva k součinnosti poskytování informací	2. 8. 2022
<b>Odpověď na Výzvu k součinnosti poskytování informací</b>	<b>3. 10. 2022</b>
Přerušování správního řízení	od 26. 2. 2022 do 11. 5. 2022, od 4. 9. 2022 do 30. 9. 2022
<b>Celková dosavadní délka přerušování správního řízení</b>	<b>102 dní</b>

### 3 HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

#### 3.1 Charakteristika léčivého přípravku

Upadacitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK). V lidských buněčných testech přednostně inhibuje signalizaci pomocí JAK1 nebo JAK1/3 s funkční selektivitou oproti cytokinovým receptorům, které přenášejí signál prostřednictvím párů JAK2. Inhibice JAK1 pomocí upadacitinibu snižuje přenos signálů mnoha mediátorů, jež způsobují známky a příznaky atopické dermatitidy.<sup>1</sup>

#### 3.2 Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem žádosti je stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady **v terapii těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů** po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Žadatel dále požaduje úhradu **pro dospívající pacienty od 12 let věku do dosažení 18 let** s těžkou formou AD, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.

Žadatelem navržená indikace je užší specifikací jedné z registrovaných indikací dle SmPC<sup>1</sup> posuzovaného léčivého přípravku (LP), úhrada je požadována u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let pouze pro těžkou atopickou dermatitidu.

#### 3.3 Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

##### 3.3.1 Charakteristika onemocnění

Atopická dermatitida (AD, atopický ekzém, neurodermitida) je zánětlivé chronicky recidivující intenzivně svědivé kožní onemocnění charakteristické variabilitou morfologie i průběhu. Jedná se o chorobu multifaktoriální – genetická dispozice vede k dysfunkci kožní bariéry a k imunologické dysbalanci, jež jsou navzájem provázány a vyvolávají hyperreaktivitu kůže.<sup>3,4</sup>

K nejčastějším projevům lze zařadit pruritus, xerózu a dermatitidu s následnou senzibilizací vůči alergenům z potravin a zevního prostředí. Přibližně 70–85 % dospělých pacientů udává vznik onemocnění v kojeneckém věku nebo v dětství. AD se může poprvé vyskytnout až v dospělém věku („late onset AD“); obvykle více svědí, je chroničtější a závažnější. V dospělosti jsou obvykle postiženy flexury končetin, horní část hrudníku, ramena, krk, obličej a ruce. Průběh onemocnění je individuální, může se lišit lokalizací, obdobím vzniku a vzhledem projevů.<sup>3-9</sup>

Průměrná prevalence u dospělých v Evropské Unii 4,4 %. Podle škály atopické dermatitidy PO-SCORAD byla zjištěna prevalence středně těžké formy 53 % a těžké formy 13 %, podle škály POEM 44 a 9 %.<sup>11</sup> Prevalence se zvyšuje, celosvětově byl pozorován 2–3× nárůst celoživotní prevalence v uplynulých 30 letech.<sup>12</sup>

### 3.3.2 Postavení přípravku v managementu léčby

Management léčby AD se dle odborné literatury a současných poznatků z klinické praxe řídí závažností projevů, měla by být komplexní, diferencovaná (dle fáze, věku, lokalizace), kombinovaná a individualizovaná.<sup>4,5,7,8,9,10</sup>

České doporučené postupy pro léčbu atopické dermatitidy nebyly oficiálně odbornou společností vydány, česká klinická praxe (dle odborné literatury)<sup>3,5,8,9,10,16</sup> vychází z evropských a amerických doporučení.

Evropská doporučení (**Wollenberg part I a II, 2018**)<sup>13,14</sup> aplikovaná na tuzemské prostředí jsou uvedena v odborném článku Benáková, 2019.<sup>3</sup> Definice a léčba onemocnění AD dětí i dospělých je podrobněji uvedena v evropských doporučených postupech ETFAD/EADV (Poziční dokument **Wollenberg et al, 2020 (ETFAD/EADV)**).<sup>15</sup>

Evropské doporučené postupy rozlišují čtyři stupně léčby („stupňovitá léčba“), kde se volba léčby odvíjí podle závažnosti průběhu. První tři stupně zahrnují léčbu lokální, čtvrtý pak léčbu celkovou.

Indikací celkové léčby jsou těžké, refrakterní případy, kde lokální léčba kortikoidy anebo lokálními imunomodulátory, případně v kombinaci s fototerapií, nevede k dostatečnému efektu nebo není tolerovaná.

**Fototerapie** u AD není řazena na úroveň systémové léčby (na rozdíl od psoriázy, kde má výraznou účinnost). Fototerapie je nevhodná u akutních a iritabilních pacientů, uplatnění nachází u chronických, lichenifikovaných forem; je časově náročná, nepohodlná, často špatně tolerovaná a nelze ji používat k dlouhodobé kontinuální léčbě.

**Zásadními léky jsou imunosupresiva**, resp. protizánětlivé léky zasahující selektivně do imunopatogeneze AD, ostatní léky a metody jsou spíše doplňující. V systémové léčbě je **jediným registrovaným imunosupresivem** k léčbě AD **cyklosporin A (CyA)**, ostatní imunosupresiva jsou v kategorii „off-label use“: **methotrexát (MTX)**, **mykofenolát mofetil (MFM)** a **azathioprin (AZA)**. CyA nemá u AD tak dobrou účinnost jako u psoriázy, v běžné praxi se používá jen výjimečně (mimo klinická pracoviště), systémové kortikoidy (SKS) je sice možno použít, ale jen ke krátké, urgentní léčbě, antipsoriatická biologika nemají v léčbě AD zásadnější efekt. SKS, CyA a MFM lze vzhledem k profilu jejich nežádoucích účinků (NÚ) používat jen krátkodobě; MFM a AZA připadají v úvahu, až když selžou všechny dosavadní možnosti.<sup>3,16</sup>

Výše uvedená mezinárodní doporučení **Wollenberg et al. II, 2018** uvádí lidskou IgG4 protilátku **dupilumab (DUPI)** (anti-IL-4/13) v rámci schválené biologické terapie k léčbě pacientů se středně závažnou až závažnou AD, u nichž není topická léčba dostatečná a jiný systémový lék není vhodný (síla doporučení 1 a) (2 b). Dále kromě lidské IgG4 monoklonální protilátku **tralokinumab** (anti-IL-13) již zmiňují také inhibitor Janus kinázy **upadacitinib**, **nemolizumab** (anti-IL-31Rα) a **tezepelumab** (anti-TSLP) jako další nové možnosti biologické léčby.<sup>14</sup>

**V české odborné literatuře** (Benáková, 2019) jsou malé molekuly typu inhibitorů JAK (**baricitinib**, **upadacitinib**, **tofacitinib**, **delgocitinib**) zmíněny jako slibné léky k celkové léčbě AD.<sup>3,16</sup>

Strategie a možnosti léčby atopické dermatitidy jsou podrobněji popsány ve správním řízení sp. zn. SUKLS189739/2018<sup>17</sup>, případně sp. zn. SUKLS40529/2021<sup>28</sup> a sp. zn. SUKLS345439/2021<sup>39</sup>.

**Dle doporučení v české literatuře (Čapková, 2019)** by systémová protizánětlivá léčba měla být omezena na závažné případy v dětství a dospělosti, kde se vyčerpal potenciál lokální léčby a/nebo fototerapie bez efektu.<sup>6</sup>

**Mezinárodní konsensus z roku 2018** obsahující doporučení odborníků pro dospělé a pediatrickou populaci uvádí, že základní principy (důraz na adherenci topické terapie, edukace nemocných a rodičů, hydratace kůže a další) jsou identické jako u dospělých. U adolescentů (ve věku 12-17 let) by systémové kortikoidy neměly být podávány ani u těžké formy AD. Důvodem je obava z NÚ a časté vzplanutí

choroby po jejich vysazení (rebound fenomén) – shoda panelu odborníků 84 %. Pokud je jejich podávání nutné, měly by být rezervovány pro vzácné případy (vyčerpání veškerých možných jiných alternativ léčby) – shoda 71 %.<sup>30</sup>

**Mezinárodní doporučené postupy ETFAD/EADV (Wollenberg et al, 2020)<sup>15</sup> kromě dupilumabu** zmiňují použití p.o. selektivního JAK1 inhibitoru **upadacitinibu**, který prokázal snížení svědění již v 1. týdnu a zlepšení rozsahu a závažnosti kožních lézí již ve 2. týdnu ve studii fáze 2b a v 16. týdnu 69 % a 50 % pacientů dosáhlo EASI 75 a EASI 90 při dávce 30 mg denně, **p.o. baricitinibu** (JAK1 a JAK2 inhibitor) v léčbě AD, a to s odkazem na výsledky tří studií fáze 3 a další p.o. selektivní JAK1 inhibitor **abrocitinib**, který ukázal pozitivní výsledky ve studii fáze 2b. Autoři shrnují, že inhibitory JAK se jeví jako slibná, rychle působící a účinná terapie pro léčbu dospělých a dospívajících s AD. Důležité je určit dávku pro chronickou léčbu a dlouhodobé bezpečnostní profily s ohledem na potenciální riziko malignit, závažných infekcí a žilní trombózy. Více selektivní inhibitory (cílené pouze na JAK1) mohou mít méně NÚ než méně specifické inhibitory JAK.

K systémové léčbě adolescentů **Wollenberg et al, 2020<sup>15</sup>** uvádí, že je podávána výjimečně pouze v závažných případech, přičemž neexistuje standardní schválená léčba ani doba trvání léčby. Nejběžněji používaným protizánětlivým lékem v Evropě byl CyA, následovaný SCS, AZA a MTX v nízké dávce. Pro použití cyklosporinu dle SmPC u dětí mladších 16 let pro netransplantační indikace s výjimkou nefrotického syndromu není dostatek zkušeností v jiných indikacích než transplantačních. Důkazy o benefitu a bezpečnosti LP s obsahem uvedených látek jsou limitované a dle jejich SmPC nejsou registrovány v indikaci AD.<sup>1</sup> Po schválení registrace dupilumabu k použití u dětí a dospívajících je očekáván přesun v systémové léčbě na dupilumab.<sup>15,20</sup>

**European Dermatology Forum (EDF)** vydalo aktuální doporučený postup pro léčbu pacientů s AD **Wollenberg et al, 2022 (EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA)<sup>40</sup>**, který zohledňuje míru shody expertů (síly konsensu) a důkazů v souladu s NMA Drucker et al, 2020<sup>38</sup> (zahrnovala studie do 10/2019 s identifikací rizik a přínosů léčby pomocí EASI, POEM, DLQI či klinických příznaků kombinovaného skóre bez zohlednění účinnosti novějších biologik). Z uvedeného důvodu byla do doporučení EDF přidána evidence z: [www.eczematherapies.com](http://www.eczematherapies.com).

Dokument prezentuje schémata plánu stupňovité péče pro pacienty s atopickým ekzémem:

**Pro dospělé s vysokou úrovní doporučení v managementu léčby těžké AD** uvádí **dupilumab, baricitinib, upadacitinib, tralokinumab a cyklosporin**, s nižším doporučením pak AZA, MTX a SKS.

**Pro děti a adolescenty s vysokou úrovní doporučení** jsou uvedeny **dupilumab, upadacitinib a cyklosporin**, s nižším doporučením AZA a MTX, a to s ohledem na restriktce dle guidelines, registrované indikace a off-label léčbu (viz str. 14-15 dokumentu EDF).<sup>40</sup> Abrocitinib v rámci managementu léčby zatím není uveden, neboť byl EMA schválen 14. 10. 2021, tj. až po konsensuálních konferencích EDF.<sup>40</sup>

**Z výše uvedených doporučených postupů (ETFAD/EADV, EDF) plyne, že upadacitinib v managementu léčby je doporučen pro léčbu těžké atopické dermatitidy u dospělých i dětí a adolescentů.**

**Souhrn postupu systémové léčby středně těžké až těžké atopické dermatitidy:**

**Celková (systémová) imunosupresiva (s výjimkou SKS):**

*cyklosporin A, methotrexát, azathioprin, mofetil-mykofenolát*



**Selhání léčby (nedostatečná účinnost) alespoň jedním z uvedených způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie nebo jejich intolerance či kontraindikace**



**dupilumab (anti-IL-4/anti-IL-13**

**abrocitinib (JAK1 inhibitor)**

**baricitinib (JAK1 a JAK2 inhibitor)**

**upadacitinib (JAK1 inhibitor)**  
**tralokinumab (anti-IL-13)**

K JAK inhibitorům Ústav dále doplňuje, že upadacitinib (shodně jako abrocitinib) je vysoce selektivní inhibitor 2. generace (JAK 1) a může se v pozitivním slova smyslu lišit v účinnosti i bezpečnosti od baricitinibu, méně selektivního inhibitoru 1. generace (JAK1 a 2), jak uvedla ve svém stanovisku i odborná společnost (Česká dermatovenerologická společnost) ke správnému řízení sp. zn. SUKLS40529/2021 ze dne 24. 3. 2022).<sup>29</sup>

### **3.3.3 Identifikace relevantních komparátorů**

#### **a) dospělí pacienti (18 let věku a více)**

Žadatel žádá o stanovení úhrady u dospělých pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. **U této populace považuje Ústav za relevantní komparátory hrazené ze zdravotního pojištění: dupilumab a baricitinib, resp. abrocitinib (úhrada od listopadu 2022).**

Ústav vyhodnotil léčbu upadacitinibem u pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu, jako **srovnatelně účinnou s léčbou abrocitinibem**, viz část „Komparativní účinnost a bezpečnost“ a „Identifikace srovnatelně účinné terapie...“.

#### **b) adolescenti (12-17 let věku)**

Žadatel dále žádá stanovení úhrady u dospívajících pacientů od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění. **U této populace považuje Ústav za relevantní komparátor hrazený ze zdravotního pojištění: dupilumab.**

### **3.4 Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

#### **3.4.1 Komparativní účinnost a bezpečnost**

##### **klinické studie fáze 3:**

- **MEASURE UP 1, MEASURE UP 2** (upadacitinib vs placebo)
- **AD UP** (upadacitinib + TCS vs placebo + TCS)

Studie hodnotily účinnost a bezpečnost upadacitinibu (15 a 30 mg) v monoterapii nebo v kombinaci s topickými kortikosteroidy (TCS) u pacientů ve věku od 12 let, konkrétně u dospívajících (12-17 let) a dospělých (18-75 let) pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (IGA $\geq$ 3 a EASI  $\geq$ 16 a BSA  $\geq$ 10 %, týdenní průměr Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)  $\geq$  4), která nebyla dostatečně kontrolována lokálně podávanou léčbou, jednalo se o pacienty předléčené či nepředléčené systémovou léčbou. Po skončení dvojitě zaslepené fáze pokračovali pacienti původně randomizovaní do skupin s upadacitinibem (UPA), v užívání stejné dávky až do 260. týdne. Pacienti ve skupině s placebem (PLB) byli v 16. týdnu rerandomizováni v poměru 1:1 na UPA (15 mg nebo 30 mg) až do 260. týdne.

**Upadacitinib prokázal superioritu oproti placebo ve všech sledovaných parametrech (rozdíly byly statisticky signifikantní).**

##### **přímé srovnání (head to head studie):**

- **HEADS UP** (upadacitinib: LP RINVOQ 30 mg vs dupilumab: LP DUPIXENT)

byla randomizovaná, dvojitě zaslepená double-dummy, multicentrická studie (fáze 3b) u dospělých pacientů (18–75 let) se středně těžkou až těžkou AD (IGA $\geq$ 3 a EASI  $\geq$ 16 a BSA  $\geq$ 10 %), kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

Upadacitinib prokázal statisticky signifikantní superioritu oproti dupilumabu v primárním i všech sekundárních cílových parametrech.

Tab. 1. Přehled klinických studií upadacitinibu					
studie	autor	počet pac.	intervence	klíč. endpointy	další parametry
<b>MEASURE UP 1</b> (NCT03569293)	Guttman-Yassky et al., 2021 <sup>22</sup>	847 (>12 let)	UPA 15 mg UPA 30 mg PLB (1x denně) (1:1:1)	<b>Koprimární:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI 75 v týdnu 16</li> <li>vIGA-AD 0/1 se sníž. ≥2 stupně v týd. 16</li> </ul> <b>Sekundární:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Snížení NRS ≥ 4 v týd. 16</li> <li>EASI 90 v týd. 16</li> <li>EASI 100 v týd. 16</li> <li>% změna NRS v týd. 16</li> <li>% změna EASI v týd. 16</li> </ul>	<b>Ke kvalitě života:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DLQI (specif. pro kožní onem.)</li> </ul> <b>ostatní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpeč. a snášen.</li> <li>NRS</li> <li>POEM</li> <li>HADS – A</li> <li>HADS – D</li> <li>ADerm – SS</li> <li>ADerm – IS</li> </ul>
<b>MEASURE UP 2</b> (NCT03607422)		836 (>12 let)			
<b>AD UP</b> (NCT03568318)	Reich et al., 2021 <sup>23</sup>	901 (>12 let; ≥40 kg)	UPA 15 mg + TCS UPA 30 mg + TCS PLB + TCS (1x denně) (1:1:1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>EASI 75 v týd. 2</li> <li>↓ svěd. NRS ≥4 v týd.1</li> <li>POEM v týd. 16</li> <li>DLQI</li> <li>NRS ve dnu 2</li> <li>Počty flares (vzplanutí)</li> <li>SCORAD v týd. 16</li> </ul>	<b>Ke kvalitě života:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DLQI (specif. pro kožní onem.)</li> </ul> <b>ostatní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpeč. a snášen.</li> <li>NRS</li> <li>POEM</li> <li>HADS – A, D</li> <li>ADerm – SS, IS</li> <li>počet dnů bez TCS</li> </ul>
<b>HEADS UP</b>	Blauvelt et al., 2021 <sup>24</sup>	692 (dospělí)	UPA 30 mg (1x denně) DUPI 300 mg (à 2 týdny)	<b>Primární:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI 75 v týdnu 16</li> </ul> <b>Řazené sekundární:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>% změna NRS v týd. 16</li> <li>EASI 100 v týd. 16</li> <li>EASI 90 v týd. 16</li> <li>% změna NRS v týd. 4</li> <li>EASI 75 v týd. 2</li> <li>% změna NRS v týd. 1</li> </ol>	<b>Ke kvalitě života:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DLQI (specif. pro kožní onem.)</li> </ul> <b>ostatní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpeč. a snášen.</li> <li>NRS</li> </ul>
<b>Follow-up MEASURE UP 1 a MEASURE UP 2</b>	Simpson et al., 2022 <sup>31</sup>	1609 (>12 let)	UPA 15 mg UPA 30 mg 1x denně) (1:1) vč. rerandom*	<b>Bezpečnost a účinnost (v týdnu 52):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI75</li> <li>vIGA-AD 0/1(se sníž. ≥2 stupně)</li> <li>NRS, EASI90, EASI100</li> <li>Bezpečnost</li> <li>DLQI, HADS-A, HADS-D</li> </ul>	
<b>AD Up study results week 52</b>	Silverberg et al., 2022 <sup>44</sup>	901 (>12 let)	UPA 15 mg + TCS UPA 30 mg + TCS (1x denně) (1:1)	<b>Bezpečnost a účinnost (v týdnu 52):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI75</li> <li>vIGA-AD 0/1(se sníž. ≥2 stupně)</li> <li>WP-NRS, EASI90, EASI100</li> <li>Bezpečnost</li> </ul>	

\*V 16. týdnu pacienti léčení placebem byli rerandomizováni v poměru 1:1 na UPA 15 mg nebo 30 mg dvojitě zaslepeným způsobem.

**A. Studie s upadacitinibem v monoterapii (Guttman-Yassky et al. 2021: MEASURE UP 1 a 2)<sup>22</sup> a kombinaci s TCS (Reich et al., 2021: AD UP)<sup>23</sup>**

Populace ve studiích **MEASURE-UP 1 a 2 a AD-UP** byly přibližně srovnatelné, průměrný věk 34 let, přibližně polovina pacientů měla těžkou AD a polovina středně těžkou AD. Předchozí systémovou léčbu užívalo více jak polovina pacientů, <sup>1,22,23</sup> Subjektům mohla být kdykoli v průběhu výše uvedených studií dle uvážení investigátora podána rescue terapie.<sup>1</sup>

Přehled výsledků klinické účinnosti upadacitinibu ve studiích je uveden v tabulce 2 ve studii MEASURE UP 1 a 2 (Table 2: Coprimary and secondary endpoints in the intention-to-treat population)<sup>22</sup> ve studii AD UP (Table 2: Coprimary and key secondary endpoints in the intention-to-treat population).<sup>23</sup>

Tab. 2. Výsledky účinnosti upadacitinibu <sup>1,22,23</sup>									
STUDIE	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
N	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Cílové parametry v 16. týdnu, % pacientů s odpovědí (95 % CI)									
vIGA AD 0/1 <sup>a,b</sup> (koprim.)	8,4 % (5,12)	<b>48,1 %</b> (42,54)	<b>62,0 %</b> (56,68)	4,7 % (2,7)	<b>38,8 %</b> (33,45)	<b>52,0 %</b> (46,58)	10,9 % (7,14)	<b>39,6 %</b> (34,45)	<b>58,6 %</b> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (koprim.)	16,3 % (12,21)	<b>69,6 %</b> (64,75)	<b>79,7 %</b> (75,84)	13,3 % (9,17)	<b>60,1 %</b> (54,66)	<b>72,9 %</b> (68,78)	26,4 % (21,31)	<b>64,6 %</b> (59,70)	<b>77,1 %</b> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8,1 % (5,11)	<b>53,1 %</b> (47,59)	<b>65,8 %</b> (60,71)	5,4 % (3,8)	<b>42,4 %</b> (37,48)	<b>58,5 %</b> (53,64)	13,2% (9,17)	<b>42,8 %</b> (37,48)	<b>63,1 %</b> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	1,8 % (0,3)	<b>16,7 %</b> (12,21)	<b>27,0 %</b> (22,32)	0,7% (0,2)	<b>14,1 %</b> (10,18)	<b>18,8 %</b> (14,23)	1,3 % (0,3)	<b>12 %<sup>§</sup></b> (8,16)	<b>22,6 %</b> (18,27)
NRS <sup>c</sup> (↑ o ≥4 body)	11,8 % (8,16)	<b>52,2 %</b> (46,58)	<b>60,0 %</b> (54,66)	9,1 % (6,13)	<b>41,9 %</b> (36,48)	<b>59,6 %</b> (54,65)	15,0 % (11,19)	<b>51,7 %</b> (46,58)	<b>63,9 %</b> (58,69)
Parametry časného nástupu, % pacientů s odpovědí (95 % CI)									
EASI 75 <sup>a</sup> (2. týd.)	3,6 % (1,6)	<b>38,1 %</b> (32,44)	<b>47,4 %</b> (42,53)	3,6 % (1,6)	<b>33,0 %</b> (27,39)	<b>44,0 %</b> (38,50)	6,9 % (4,10)	<b>31,0 %</b> (26,36)	<b>44,1%</b> (38,50)
NRS <sup>c,d</sup> (↑ o ≥4 body v 1. týd.)	0,4 % (0,1)	<b>15,0 %</b> (11,19)	<b>19,6 %</b> (15,24)	0,7 % (0,2)	<b>6,7 %</b> (4,11)	<b>15,7 %</b> (11,20)	3,1 % (1,5)	<b>12,2 %</b> (8,16)	<b>19,2 %</b> (15,24)

(tučně: statisticky významné vs. placebo s  $p < 0,001$  (<sup>§</sup>bez kontroly multiplicity); <sup>a</sup>Na základě počtu randomizovaných subjektů.; <sup>b</sup>Pacient s odpovědí byl definován jako pacient s vIGA-AD 0 nebo 1 („čisté“ nebo „téměř čisté“) s redukcí o  $\geq 2$  body na pořadové stupnici 0–4.; <sup>c</sup> Výsledky v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre Worst Pruritus NRS  $\geq 4$  ve výchozím stavu).; <sup>d</sup>Statisticky významná zlepšení vs. placebo byla pozorována už 1 den po zahájení léčby upadacitinibem 30 mg a 2 dny po zahájení léčby upadacitinibem 15 mg ve studiích MEASURE UP 1 a 2.)

Z výsledků uvedených ve studiích výše plyne, že výrazně vyšší podíl pacientů s UPA 15 nebo 30 mg dosáhl v porovnání s PLB v 16. týdnu skóre vIGA-AD 0/1, EASI 75 nebo zlepšení Worst Pruritus NRS o  $\geq 4$  body a bylo dosaženo rychlejšího zlepšení kůže.

**Upadacitinib v dávce 15 i 30 mg denně prokázal signifikantní superioritu oproti placebo v koprimárních parametrech (zlepšení EASI 75 a vIGA AD 0/1 v týdnu 16):** Adjustovaný rozdíl v míře odpovědi EASI-75 vs PLB v MEASURE UP 1 činil pro **UPA 15 mg 53,3 %** (95 % CI: 46,4-60,2) a pro **UPA**

**30 mg 63,4 %** (95 % CI: 57,1 – 69,8) a v MEASURE UP 2 pro **UPA 15 mg 46,9 %** (95 % CI: 39,9-53,9) a pro **UPA 30 mg 59,6 %** (95 % CI: 53,1 – 66,2). Adjustovaný rozdíl v míře odpovědi vIGA-AD vs PLB v MEASURE UP 1 činil pro **UPA 15 mg 39,8 %** (95 % CI: 33,2 – 46,4) a pro **UPA 30 mg 53,6 %** (95 % CI: 47,2 – 60,0) a v MEASURE UP 2 pro **UPA 15 mg 34,8 %** (95 % CI: 27,8 – 40,2) a pro UPA 30 mg 47,4 % (95 % CI: 41,0-5,7).

**Signifikantní zlepšení** bylo prokázáno ve srovnání s placebem také ve všech **sekundárních parametrech (p <0,0001)**. Signifikantně vyšší podíl pacientů s UPA 30 mg dosáhl snížení pruritu (svědění) kůže NRS  $\geq 4$  již v týdnu 1 oproti placebo a tento podíl se zvyšoval až do týdne 16.

**V obou studiích MEASURE UP 1 i 2 dosáhl ve srovnání s PLB signifikantně vyšší počet pacientů s UPA zlepšení v kvalitě života (DLQI: 41,5 % pacientů s UPA 30 mg, 30,3 % s UPA 15 mg vs 4,4 % pacientů na PLB) a POEM (81,4 % pacientů s UPA 30 mg, 75,0 % s UPA 15 mg vs 22,5 % na PLB). (p <0,0001).**

**Účinky léčby v podskupinách (hmotnost, věk, pohlaví, rasa a předchozí systémová léčba imunosupresivy) byly v souladu s výsledky celkové studované populace. Výsledky u pacientů s upadacitinibem v dávce 30 mg nebo 15 mg denně se udržely až do týdne 52.<sup>1</sup>**

Ústav shrnuje, že výsledky obou studií MEASURE UP prokázaly superioritu obou dávek upadacitinibu oproti placebo. Obě dávky byly dobře snášeny bez zvýšeného výskytu závažných nežádoucích příhod a NÚ vedoucích k přerušení léčby vs placebo. Účinnost a bezpečnost byly mezi oběma studii obdobné, ačkoliv nebyla provedena statistická srovnání, dávka UPA 30 mg měla numericky vyšší účinnost než 15 mg v koprímárních i všech sekundárních endpointech.

**Ve studii AD UP (upadacitinib byl podáván v kombinaci s TCS) prokázal signifikantní superioritu v dávce 15 mg i 30 mg denně vs placebo (v kombinaci s TCS) v koprímárních i ve všech sekundárních parametrech (p <0,0001 vs. placebo).**

Adjustovaný rozdíl v míře odpovědi EASI-75 vs PLB činil **38,1 %** (95 % CI: 30,8-45,4) pro UPA 15 mg a **50,6 %** (95 % CI: 43,8-57,4) pro UPA 30 mg (**p <0,0001** pro obě dávky). Adjustovaný rozdíl v míře odpovědi vIGA-AD vs PLB činil **28,5 %** (95 % CI: 22,1-34,9) pro UPA 15 mg a **47,6 %** (95 % CI: 41,1-54,0) pro UPA 30 mg (**p <0,0001** pro obě dávky).

Medián doby do vysazení TCS v kombinované studii (definovaný jako přerušování užívání TCS po dobu > 7 po sobě jdoucích dní) byl signifikantně kratší pro subjekty, kterým byl podáván UPA 30 mg + TCS nebo UPA 15 mg + TCS vs placebo + TCS (p <0,0001). Použití záchranné léčby bylo vyšší ve skupině s PLB než ve skupině PLB.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že na základě výsledků studie MEASURE UP 1,2 lze konstatovat, že účinnost mezi všemi uvažovanými subpopulacemi je konzistentní, včetně subpopulace dospělých a adolescentů a stejně tak výsledky studie AD UP pro kombinovanou léčbu prokázaly konzistentní účinnost mezi dospělými a adolescenty, jak plyne i z údajů dostupných pro adolescenty (viz secondary outcomes adolescent sub-study, dostupné na <https://clinicaltrials.gov/>).

Při zachování účinnosti napříč věkovými skupinami, Ústav považuje údaje z dospělé populace za přenositelné i na populaci adolescentů.

**V souhrnu lze konstatovat, že upadacitinib podaný v kombinaci s TCS byl dobře tolerován, výsledky účinnosti a bezpečnosti prokazují příznivý profil přínosů a rizik pro UPA 15 i 30 mg u dospělých i adolescentů.**

- **Pokračující studie s upadacitinibem v monoterapii: Simpson et al, 2022 (Analysis of Follow-up Data From the Measure Up-1 and Measure Up-2)<sup>31</sup>**

Hodnotila dlouhodobý profil přínosů a rizik upadacitinibu v pokračující zaslepené extenzi studií Measure Up 1 a Measure Up 2 u adolescentů a dospělých pacientů po dobu 52 týdnů. Pacienti z hlavní studie (Measure Up 1 a 2) na začátku léčeni s UPA 15 mg, resp. UPA 30 mg pokračovali v počáteční léčbě v období zaslepené extenze minimálně 52 týdnů, pacienti léčeni PLB byli v 16. týdnu



rerandomizování na UPA 15 mg, resp. UPA 30 mg. Souběžnou léčbu TCS /TCI užívalo 28,1 % pacientů s UPA 15 mg a 24,6 % s UPA 30 mg (Measure Up 1) a 32,2 % s UPA 15 mg a 22,3 % s UPA 30 mg (Measure Up 2). **Výsledky v týdnu 52** jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tab. 3. Výsledky účinnosti upadacitinibu v monoterapii v týdnu 52 <sup>31</sup>				
studie	MEASURE UP-1 (95 % CI)		MEASURE UP-2 (95 % CI)	
léčeb. skup.	UPA 15 mg	UPA 30 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg
% pac. s dosaž. EASI 75	82,0 % (77,0 % - 86,9 %)	84,9 % (80,3 % - 89,5 %)	79,1 % (73,9 % - 84,4 %)	84,3 % (79,6 % - 89,0 %)
% pac. se zlepš. vIGA 0/1 AD (≥2 b)	59,2 % (52,9 % - 65,5 %)	62,5 % (56,3 % - 68,7 %)	52,6 % (46,2 % - 59,1 %)	65,1 % (58,9 % - 71,2 %)
% pac. se zlepš. WP-NRS ≥4	67,3 % (61,1 % - 73,4 %)	62,4 % (56,1 % - 68,7 %)	67,7 % (61,6 % - 73,7 %)	72,9 % (67,1 % - 78,7 %)

Ústav v souhrnu uvádí, že účinnost upadacitinibu v týdnu 16 u dospělých pacientů i adolescentů se udržela až do týdne 52. Obě dávky UPA byly dobře tolerovány bez nových bezpečnostních signálů.

- **Pokračující studie s upadacitinibem v kombinaci s TCS (Silverberg et al, 2021: Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results)<sup>44</sup>**

Studie hodnotila účinnost a bezpečnost UPA + TCS po dobu 52 týdnů. Výsledky v týdnu 52 u pacientů, kteří pokračovali v dávce 15 mg, resp. 30 mg ve studii AD Up jsou uvedeny v tabulce 4 níže.

Tab. 4. Výsledky účinnosti upadacitinibu v kombinaci s TCS týdnu 52 <sup>44</sup>		
studie	AD Up (95 % CI)	
léčeb. skupina	UPA 15 mg TCS	UPA 30 mg + TCS
% pac. s dosažením EASI 75	50,8 % (45,1 % - 56,5 %)	69,0 % (63,7 % - 74,3 %)
% pac. se zlepš. vIGA 0/1 AD (≥2 b)	33,5 % (28,1 % - 38,9 %)	45,2 % (39,5 % - 50,9 %)
% pac. se zlepš. WP-NRS ≥4	45,3 % (39,5 % - 51,0 %)	57,5 % (51,8 % - 63,2 %)
% pac. s dosaž. EASI-90	37,7 % (32,1 % - 43,3 %)	55,4 % (49,7 % - 61,2 %)
% pac. s dosaž. EASI-100	13,1 % (9,2 % - 16,9 %)	23,6 % (18,8 % - 28,5 %)

Přestože statistické srovnání mezi dávkami nebylo provedeno, byla pozorována jasná odpověď na dávku od 2. do 52 týdne: **pacienti trvale léčení UPA 30 mg + TCS měli numericky lepší výsledky ve srovnání s UPA 15 mg + TCS**. Tento trend byl pozorován i u pacientů léčených PBO+TCS rerandomizovaných k léčbě UPA 15 mg + TCS nebo UPA 30 mg + TCS od týdne 16-52. UPA+TCS prokázal klinicky signifikantní odpovědi (tj. vIGA-AD 0/1 a EASI-75) i další odpovědi jako EASI-90 a EASI-100 u adolescentů a dospělých se středně těžkou až těžkou AD. Během 52 týdnů nebyla popsána ani žádné nová bezpečnostní rizika. **Uvedené výsledky podporují primární (16týdenní) účinnost a bezpečnost a demonstrují udržení účinnosti a příznivé bezpečnosti UPA+TCS dlouhodobě až do 52 týdnů léčby.**

- **Studie HEADS UP** srovnávala upadacitinib head to head s dupilumabem u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD, kteří byli kandidáti na systémovou léčbu. Vstupní charakteristiky pacientů byly srovnatelné, průměrný věk 36,6±14,6 let; 52,6 % byli muži (viz tabulka 1 ve studii).<sup>21</sup> Primárním endpointem bylo dosažení 75% zlepšení EASI (EASI 75) v týdnu 16, řazené sekundární parametry (% změna NRS, dosažení EASI100, EASI 90 a další).

Přehled výsledků primárních a sekundárních parametrů srovnání je uveden v tabulce 5.

Tab. 5. Výsledky primárních a sekundárních parametrů ve studii HEADS UP <sup>21</sup>					
endpoint	týd.	dupilumab, 300 mg (n=344)	upadacitinib, 30 mg (n=348)	adj.rozdíl 95 % CI)	p- hodn.
<b>Primární endpoint</b>					

<b>dosažení EASI75</b>	16	<b>61,1 % (55,9 – 66,2)</b>	<b>71,0 % (66,2 – 75,8)</b>	<b>10 %</b>	0,006
<b>Sekundární endpointy dle pořadí</b>					
<b>% změna zhoršení pruritu NRS ± SD</b>	16	<b>-49,0 ± 2,0</b> (95 % CI: -52,9 až -45,2)	<b>-66,9 ± 1,9</b> (95 % CI: -70,6 až -63,2)	<b>-17,84 %</b>	<0,001
<b>dosažení EASI100</b>	16	<b>7,6 % (95 % CI: 4,8 – 10,4)</b>	<b>27,9 % (95 % CI: 23,2-32,6)</b>	<b>20,3 %</b>	<0,001
<b>dosažení EASI90</b>	16	<b>38,7 % (95 % CI: 33,6-43,9)</b>	<b>60,6 % (95 % CI: 55,4-65,7)</b>	<b>21,8 %</b>	<0,001
% změna zhoršení pruritu NRS ± SD	4	-31,7 ± 2,2 (95 % CI: -36,1 až -27,3)	-59,5 ± 2,2 (95 % C I: -63,8 až -55,2)	<b>-27,8 %</b>	<0,001
dosažení EASI75	2	17,4 % (95 % CI: 13,5-21,5)	43,7 % (95 % CI: 38,4-48,8)	<b>26 %</b>	<0,001
% změna zhoršení pruritu NRS ± SD	1	-8,8 ± 1,8 (95 % CI: -12,3až -5,3)	-31,4 ± 1,7 (95 % CI: -34,9 až -28,0)	<b>-22,7 %</b>	<0,001
zlepšení pruritu NRS ≥ 4 body	16	35,7 % (95 % CI: 30,7-41,0)	55,3 % (95 % CI: 49,9– 60,5)	<b>19,3 %</b>	<0,001

**Z výše uvedené tabulky plyne, že upadacitinib prokázal ve studii HEADS UP superioritu ve srovnání s dupilumabem v primárním i všech řazených sekundárních parametrech v 16. týdnu.**

- **Studie HEADS UP OLE<sup>25</sup>**

je pokračováním studie HEADS UP od 24 týdne. Pacienti v rameni DUPI 300 mg s.c každé 2 týdny (n=245) byli převedeni na UPA (30 mg 1x denně) a pacienti s UPA (n=239) pokračovali dále na UPA v otevřené extenzi. Charakteristiky pacientů vstupujících do otevřené extenze byly obdobné.

Výsledky po převedení pacientů z DUPI na UPA v týdnu 16 OLE:

- 42,4 % pacientů dosáhlo EASI 100 (nárůst vs 16,0 % na DUPI v týd. 24)
- 87,7 % pacientů dosáhlo EASI 90 (nárůst vs 66,4 % na DUPI v týd. 24)
- 96,6 % pacientů dosáhlo EASI 75 (nárůst vs 85,7 % na DUPI v týd. 24)
- 76,7 % pacientů dosáhlo snížení svědění NRS ≥ 4 (nárůst vs 63,4 % na DUPI v týd. 24)

Výsledky u pacientů pokračujících v léčbě UPA v týdnu 24 přetrvávaly do týdne 16 interim analýzy otevřené extenze (34,1 % si udrželo EASI 100; 73,8 % si udrželo EASI 90; 91,8 % si udrželo EASI 75 a 77,4 % snížení svědění NRS ≥ 4).

**Z výsledků vyhodnocení v týdnu 16 plyne, že pacienti převedení v otevřené extenzi z DUPI na UPA ze switche profitovali, dosáhli vyšší EASI a NRS v týdnu 16 interim analýzy, zlepšení bylo patrné již 4. týden po převedení. Pacienti, kteří pokračovali v užívání UPA 30 mg v otevřené extenzi si udrželi dosažené výsledky až do týdne 40 celkového sledování.<sup>25</sup>**

### **Souhrn bezpečnostního profilu upadacitinibu**

Bezpečnost upadacitinibu byla hodnocena v klinických studiích III fáze (MEASURE UP – 1 a 2, AD UP, HEADS UP)<sup>22,23,24</sup> v indikaci AD po dobu 16 týdnů. Ve všech uvedených studiích byl bezpečnostní profil UPA konzistentní. Počet pacientů, kteří ukončili léčbu pro nežádoucí příhodu byl oproti placebo mírně vyšší, ale s prodlužující se délkou léčby klesal. Výskyt NÚ speciálního zájmu (hluboké žilní trombózy, MACE (major adverse cardiac events), malignit a HZ (herpes zoster)) byl ve studiích s UPA v AD nízký. Nejčastějšími závažnými NÚ byly závažné infekce (<1,0 %).

Nejčastějšími hlášenými NÚ (≥ 2 % pacientů) v klinických studiích s UPA v indikaci AD byly: infekce horních cest dýchacích (25,4 %), akné (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), bolest hlavy (6,3 %) a elevace kreatinfosfokinázy (CPK; 5,5 %).<sup>1</sup> Většina infekcí byla mírné až střední závažnosti a jednalo se zejména o infekce horních cest dýchacích a herpes simplex, jejich se v pokračovacích fázích studii snížil. Nebylo pozorováno zvýšené riziko tuberkulózy, oportunních infekcí, malignit a chorob oční spojivky<sup>1</sup>.

Akné byla lehká či středně závažná, u 2 pacientů vedlo k přerušení léčby. Elevace kreatinfosfokinázy byla laboratorním záchytem bez klinické symptomatologie. V průběhu studií s UPA nedošlo k reaktivaci tuberkulózy. Laboratorní hodnoty anémie, neutropenie a lymfopenie byly pouze mírné a nevedly k přerušení/ukončení léčby. V klinickém hodnocení UPA byl u 9 pacientů hlášen NMSC (nemelanomový kožní nádor) nebo malignita mimo NMSC: adenokarcinom colon, anální skvamózní karcinom, ca žaludku, ca prsu. Všechny uvedené malignity byly diagnostikovány <3 měsíce od první dávky bez prokázání souvislosti s léčbou. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod. Léčba upadacitinibem byla ve studiích spojena se zvýšením lipidových parametrů, včetně celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu, nedošlo však k nárůstu poměru LDL/HDL.<sup>1</sup>

Z důvodu výše uvedeného bezpečnostního profilu je dle SmPC LP RINVOQ doporučeno monitorování pacienta před zahájením a v průběhu léčby pacienta včetně příslušných laboratorních hodnot.<sup>1</sup>

Na základě výsledků klinických studií lze konstatovat, že upadacitinib byl celkově dobře snášen. Vzhledem k perorální formě podání, nedochází u UPA k rizikům spojeným s injekční aplikací (reakce v místě vpichu, hypersenzitivita, anafylaxe apod). V programu klinických studií fáze II a III UPA u AD dospělých nebyl zaznamenán žádný významný bezpečnostní signál závažných nežádoucích příhod. Výsledky týkající se bezpečnosti z klinických studií UPA u AD dospělých navazují na bezpečnostní profil z léčby revmatoidní artritidy a potvrzují příznivý benefit/risk profil UPA v léčbě atopické dermatitidy.

**Ústav shrnuje, že upadacitinib v dávce 30 mg v monoterapii anebo v kombinaci s TCS v programu klinických studií fáze III u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu atopické dermatitidy, prokázal terapeutickou účinnost, splnil všechny primární a sekundární cílové parametry, prokázal rychlé a signifikantní zlepšení kožní clearance a snížení svědění ve srovnání s placebem v 16. týdnu i dřívějších časových bodech. Klinicky významné snížení svědění (zlepšení u nejhoršího svědění NRS  $\geq 4$ ) a kožní clearance (EASI 75) byly pozorovány již v prvním týdnu 1. Výsledky v 16. týdnu byly zachovány až do 52. týdne.**

Na základě výsledků studie HEADS UP lze konstatovat, že upadacitinib prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s dupilumabem v primárním i sekundárních cílových parametrech a její otevřená extenze potvrdila dosažení vyšší účinnosti v léčbě AD po převedení pacientů z dupilumabu na upadacitinib.

#### **B. Dostupná publikovaná nepřímá srovnání (NMA) léčebných modalit k léčbě středně těžké až těžké AD**

Ústav dohledal publikované síťové metaanalýzy (NMA) týkající se AD, které zkoumaly LL v monoterapii či v kombinaci s TCS a se systémovou imunoterapií, jak je uvedeno níže.

<b>Tab. 6. Přehled publik. NMA v léčbě AD zahrnujících syst. imunomodulancia a JAK inhibitory</b>				
<b>název (autor)</b>	<b>počet studií (pac.)</b>	<b>intervence</b>	<b>outcomes</b>	<b>závěr (limitace)</b>
<b>Silverberg et al, 2021<sup>26</sup></b>	19 RCT fáz.3  (publ. před 24. 10. 2019)	<b>dupilumab</b> <i>baricitinib</i> <i>abrocitinib</i> <i>tralokinumab</i> <b>upadacitinib</b> <i>lebrikinumab</i> <i>nemolizumab</i>  <b>vs PLB</b> (v monoter. / komb. s TCS)	<u>Primární:</u> % respond. EASI, % resp. IGA <u>Sekundární:</u> SCORAD PP-NRS POEM DLQI, HADS závaž. NÚ odstoup. pro NÚ	<b>Výsledky NMA naznačují vyšší účinnost JAK1 inhibitorů (ABRO, UPA) vs DUPI a BARI u dosp. pacientů se středně těžkou až těžkou AD bez sign. rozdílů souvis. bezpečností.</b> (viz tab. 2 a 3 a obr. 3 a 4 ve studii). Limitací je větší počet studií fáze 2, nezahrnuje $\Delta$ skóre EASI, pro některé LL je dostupná jen 1 studie (pro UPA zahrnovala pouze 1 studii fáze 2b vs PLB v monoterapii)

<p><b>Pereyra-Rodriguez et al, 2021</b><sup>27</sup></p>	<p>23 RCT  (6780 v monoter. a 3905 v komb. s TCS) (publ. 1/2000-12/2020)</p>	<p><b>dupilumab</b> <b>baricitinib</b> <b>abrocitinib</b> <b>tralokinumab</b> <b>upadacitinib</b></p> <p><b>vs PLB</b> (v monoter. / komb. s TCS)</p>	<p><u>Primární:</u> Δ EASI75 a Δ EASI 90 <u>Sekundární:</u> IGA 0/1 NRS prurititus do 12-16 týd. vs bas.</p>	<p>Všechny LL vykazovaly lepší účinnost vs PLB ve všech prim. i sek. parametrech (viz obr. 2 a,b; EASI 75 a obr. 3 a,b; IGA 0/1). <b>UPA a ABRO představují modalitty s nejvyšší účinností v monoterapii i kombinaci s TCS, ale jsou spojeny s nejvyšším rizikem NÚ.</b> Monokl. protilátky mají lepší bezp. profil (DUPI a TRAL vykazovaly nejniž. riziko NÚ v monoter. (viz obr. 4: Srovnání param. účinnosti a bezpeč. SUCRA EASI 75 a NÚ).</p>
--	--	---	--	--

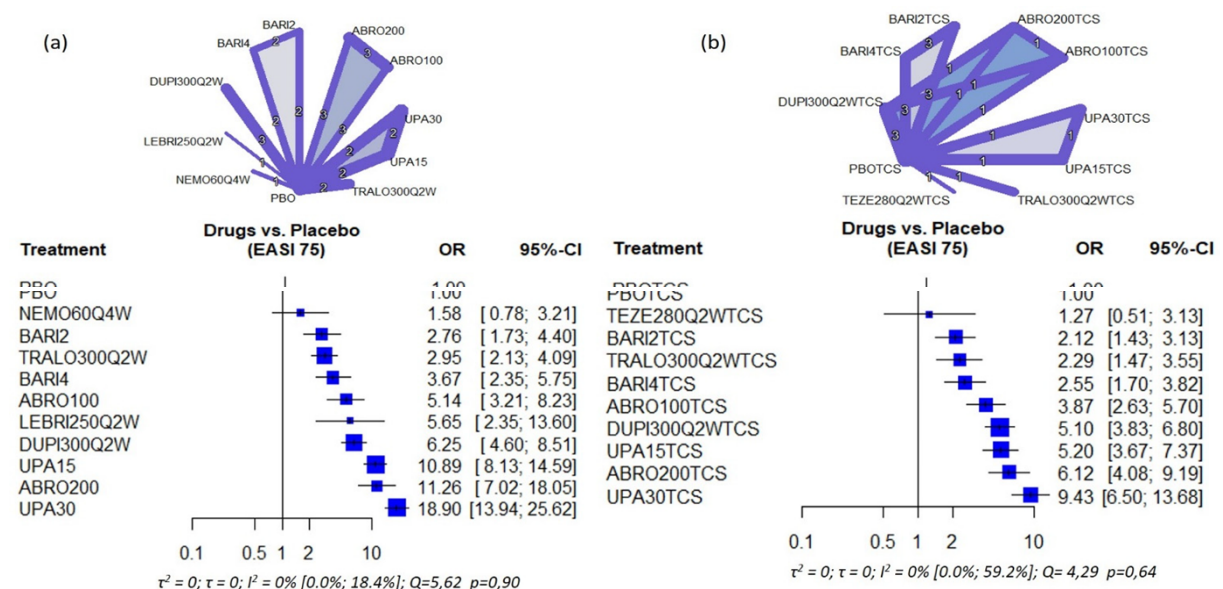
• **Pereyra-Rodriguez et al., 2021<sup>27</sup>**

Jedná se o systém. review a NMA biologik a malých molekul v léčbě AD publikovaná v období 1/2000 do 19. 12. 2020 (finálně zahrnuto CT) s dvěma prim. parametry: EASI75 a změna EASI 90 od vstupu do 12-16 týdne. Ze studií fáze 3 se jedná např. o následující.

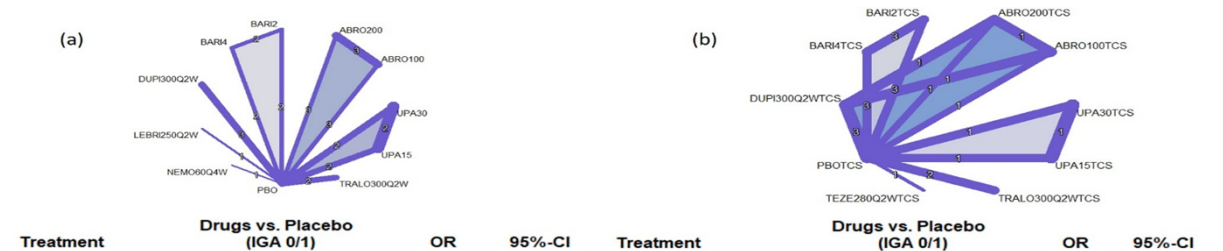
- upadacitinib: v monoterapii MEASURE-UP 1 a MEASURE-UP 2, v kombinaci s TCS MEASURE AD UP
- dupilumab: v monoterapii SOLO 1 a 2, v kombinaci s TCS CHRONOS, CAFÉ (podrobněji popsané v rozhodnutích o stanovení/změně VaPú LP Dupixent).<sup>17,18,19,20</sup>

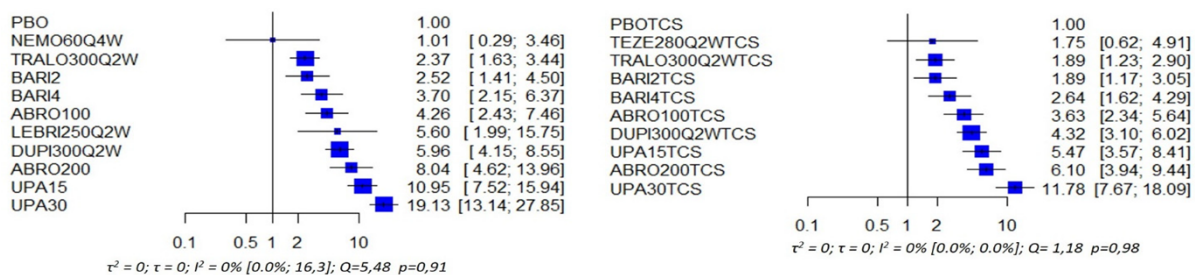
**Hodnocení účinnosti ve studiích s předmětnými LL (kromě výše uvedených i studie fáze 2) znázorňuje níže obr. 2 (Network plot and Forest plot of the EASI 75 results obtained in the NMA (a) Monotherapy (b) Combination with (TcS)). a obr. 3 Network plot and Forest plot of the IGA 0/1 results obtained in the NMA (a) Monotherapy (b) Combination with TCS.)**

Obr. 2:



Obr. 3:





Porovnání parametrů účinnosti a bezpečnost je v NMA Pereyra-Rodriguez et al., 2021 uvedeno na obr. 4. NMA.<sup>27</sup>

Výše uvedené hodnocené LL vykazovaly lepší účinnost ve srovnání s placebem ve všech sledovaných primárních (EASI 75/90) i sekundárních (IGA 0/1 a NRS pruritus) parametrech účinnosti.

**V monoterapii byl shledán vyšší procentuální podíl pacientů v EASI-75 pro UPA 30 mg [OR: 18,90 (13,94; 25,62)], následován ABRO 200 mg [OR = 11,26 (7,02; 18,05)] a UPA 15 mg [OR: 10,89 (8,13; 14,59)]. Obdobné výsledky byly pozorovány i ve studiích s povoleným použitím TCS [OR UPA 30 mg = 9,43 (6,50;13,68)]; ABRO 200 mg [OR = 6,12 (4,08; 9,19); UPA 15 mg [OR = 5,20 (3,67;7,37)]. Co se týče IGA, procento pacientů s dosažením IGA 0/1 bylo nejvyšší u obou dávek UPA, konkrétně: OR 30 mg = 19,13 (13,14; 27,85) a OR 15 mg = 10,95 (7,52; 15,94). Ve studiích, kde bylo použití TCS povoleno, UPA 30 mg [OR = 11,78 (7,67; 18,09)] a ABRO 200 mg [OR = 6,10 (3,94; 9,44)] vykazoval mírně vyšší účinnost než UPA 15 mg [OR = 5,47 (3,57; 8,41)].**

Ústav shrnuje, že NMA Pereyra-Rodriguez et al., 2021 naznačila, že upadacitinib a abrocitinib jsou modalita s nejvyšší účinností v léčbě středně těžké až těžké AD jak v monoterapii, tak v kombinaci s TCS, ale byly spojeny s nejvyšším rizikem NÚ. Monoklonální protilátky mají lepší bezpečnostní profil. Porovnání účinnosti a bezpečnosti v NMA tak dává dermatologům možnost vybrat nejhodnější variantu léčebné modalita s ohledem na charakteristiku konkrétního pacienta.

### C. Nepřímá srovnání předložená žadatelem

- **Network meta-analýza, 2020 (NMA, 2020)**<sup>37</sup> (předložena v režimu obchodního tajemství, OT) byla provedena za použití Bayesýánského přístupu, zahrnovala 9 RCT LL podávaných v monoterapii a 4 RCT s LL v kombinaci hodnocených ve studiích identifikovaných na základě systematické literární review a kromě toho do ní vstupovaly také studie s upadacitinibem: Measure UP-1, Measure UP-2 (Guttman-Yassky et al., 2021)<sup>22</sup> a Ad Up v monoterapii a AD UP – (Reich et al., 2021)<sup>23</sup> v kombinaci. Pro **dupilumab (LP DUPIXENT)**: LIBERTY AD SOLO1, LIBERTY AD SOLO2 (Simpson, 2016) – v monoterapii (pacienti  $\geq 18$  let), LIBERTY AD CAFÉ (De Bruin-Weller, 2018) – v kombinaci s TCS, pacienti Cys-AR (pacienti  $\geq 18$  let), LIBERTY AD CHRONOS (Blauvelt, 2017) – v kombinaci s TCS (pacienti  $\geq 18$  let) (studie podrobněji popsány v rozhodnutích sp. zn. SUKLS189739/2018<sup>17</sup>, SUKLS268974/2019<sup>18</sup>, SUKLS271348/2019<sup>19</sup> a SUKLS69382/2021<sup>20</sup>); pro LL abrocitinib (LP CIBINQO): JADE MONO-1 (Simpson et al, 2020), JADE MONO-2 (Silverberg, 2020) v monoterapii (ABRO 100 mg/ 200 mg vs PLB) (pacienti  $\geq 12$  let (studie podrobněji popsány v ROZ sp. zn. SUKLS345439/2021<sup>39</sup>); pro LL baricitinib (LP OLUMIANT): BREEZE-AD1, BREEZE AD-2 (Simpson, 2020)<sup>35</sup>, BREEZE-AD5<sup>31</sup> – v monoterapii (BARI 2 mg/4 mg vs PLB) a BREEZE-AD7 (Reich, 2020) – v kombinaci s TCS Pozn. Ústavu: Zahrnuta studie BREEZE AD5, která hodnotila pouze BARI 2mg (v ČR nehrazen). (studie BREEZE-AD1, AD-2, AD-7 = podrobněji popsány v rozhodnutí sp. zn. SUKLS40529/2021<sup>28</sup>);

Klinické studie zahrnuté do NMA bylo možno rozdělit dle hodnocení v monoterapii nebo kombinované léčbě, přičemž výstupy klinických studií (GA 0/1, EASI75, EASI50, EASI90,  $\Delta$ NRS  $\geq 4$ ) byly hodnoceny v 16. týdnu pro UPA, DUPI, TRALO, BARI a ve 12. týdnu pro ABRO. NMA zahrnovaly souhrnně pacienty se středně těžkou a těžkou AD.<sup>37</sup>

- **UPA AD NMA, 2021** (*Technical Report Update 2021\_07\_14*)<sup>45</sup>, předložena (v režimu OT)

v reakci na výzvu k součinnosti a zahrnovala kromě výše uvedených studií, např. další studie pro podávání v kombinaci srovnávající UPA 30 mg s DUPI<sup>24</sup> a studie s CyS-AR pacienti (pro které je žádána úhrada). Ústav považuje tuto NMA za relevantní podklad pro vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti, resp. nahraditelnosti upadacitinibu v indikaci těžké atopické dermatitidy a níže komentuje výsledky a z nich plynoucí závěry. Do předmětné NMA byly zahrnuty mimo výše uvedené tyto studie:

- **upadacitinib**: HEADS-UP (Blauvelt et al., 2021)<sup>24</sup> – v monoterapii (srovnání UPA 30 mg s DUPI)
- **abrocitinib**: JADE COMPARE (Bieber et al, 2021) – v kombinaci s TCS (srovnání s DUPI) (pacienti  $\geq 18$  let) – podrobněji viz rozhodnutí sp. zn. SUKLS345439/2021<sup>39</sup>
- **baricitinib** – BREEZE-AD4 (JAIN) - v kombinaci s TCS, v níž byl BARI podáván pacientům CyS-AR (pro které je žádána úhrada), podrobněji viz rozhodnutí sp. zn. SUKLS40529/2021<sup>28</sup>

**V parametru IGA 0/1:** dle FE (fixed effect) i RE (random effect) modelu **UPA30 byl statisticky významně lepší v monoterapii** než PBO a všechny komparátory, pokud jde o poměr šancí (OR), **UPA15 rovněž, avšak kromě ABRO200**. Porovnání bodových odhadů sice naznačovalo, že UPA15 by mohl být účinnější, ale statisticky významný rozdíl vs ABRO200 prokázán nebyl. **V kombinaci** dle FE modelu UPA30+TCS je **statisticky signif. lepší** než PBO+TCS a všechny komparátory (OR) **kromě ABRO200+TCS (OR)**, UPA15+TCS byla statisticky významně lepší než PBO a BARI4+TCS, ale bez významných rozdílů vs ABRO100+TCS, DUPI+TCS a ABRO200+TCS. Dle RE modelu shodně pro UPA30+TCS, pro UPA15+TCS byl bez signif. rozdílů navíc proti BARI4+TCS.

**V parametru EASI75** (FE i RE) byl **UPA30 statisticky významně lepší v monoterapii** než PBO a všechny komparátory **kromě ABRO 200 mg**, pokud jde o poměr šancí (OR); UPA15 rovněž, kromě ABRO100 a ABRO200. Porovnání bodových odhadů naznačuje, že UPA15 je sice účinnější než ABRO100, ale neprokázal statist. významný rozdíl ABRO100 a ABRO200. **V kombinaci (FE) UPA30+TCS byl statisticky významně lepší** než PBO+TCS a všechny komparátory **kromě ABRO200+TCS**, pokud jde o poměr šancí (OR). UPA15+TCS byla statisticky významně lepší než PBO+TCS, BARI4+TCS TRALO+TCS, kromě ABRO200+TCS, DUPI+TCS, ABRO100+TCS. Dle RE modelu UPA30+TCS byl statisticky významně lepší než BARI4 +TCS, PLB+TCS, TRALO+TCS, ale bez signif. rozdílů vs. ABRO200+TCS, UPA15+TCS, ABRO100+TCS a DUPI+TCS. UPA15 +TCS byl stat. sign. lepší pouze vs PLB+TCS, bez signif. rozdílů vs ostatní, tj. UPA30+TCS, ABRO100+TCS, DUPI+TCS, ABRO200+TCS, BARI4+TCS a TRALO+TCS.

**Studie HEADS UP** (byla v NMA uvedena samostatně) a dle ní **v parametru EASI75 v monoterapii dle FE i RE modelu byl UPA30 statisticky významně lepší než všechny komparátory (kromě ABRO 200 mg) (OR)** a UPA15 rovněž, kromě ABRO100, ABRO200 a DUPI.

Ve všech ostatních parametrech zahrnutých v NMA (EASI90, EASI50 i změně NRS $\geq 4$ ) byl UPA 30 mg také významně účinnější ve srovnání se všemi uvedenými léčivými látkami právě s výjimkou abrocitinibu 200 mg, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci (OR hodnoceno dle FE i RE modelu). Při podání v kombinaci s TCS rovněž upadacitinib 15 mg nebyl významně účinnější vs abrocitinib 200 mg i 100 mg v kombinaci s TCS.

**K výsledkům výše prezentovaným Ústav v souhrnu uvádí, že v naprosté většině hodnocených parametrů (IGA 0/1, EASI75, EASI90, EASI50,  $\Delta$ NRS $\geq 4$ ) při podávání v kombinaci s TCS i v monoterapii byl upadacitinib statisticky ekvivalentní abrocitinibu 200 mg, pouze s výjimkou v parametru IGA 0/1 v monoterapii se jevil jako významně účinnější.**

#### **Závěr Ústavu:**

**Na základě výsledků NMA předložené žadatelem Ústav vyhodnotil upadacitinib 30 mg jako srovnatelně účinný s abrocitinibem 200 mg. Dostupné podklady dále prokazují u populace dospělých pacientů vyšší účinnost upadacitinibu ve srovnání s dupilumabem v uvedených silách (odpovídajících ODTD).**

Ústav doplňuje, že LP s obsahem abrocitinibu (LP CIBINQO) jsou registrovány i hrazeny z veřejného zdravotního pojištění v indikaci těžké atopické dermatitidy až pro dospělé. Žadatel požaduje léčivým přípravkům RINVOQ s obsahem upadacitinibu stanovit úhradu také pro pacienty ve věku od 12 do 18 let se shodnou výší a podmínkami úhrady, jako mají pro tuto skupinu pacientů stanoveny LP s obsahem dupilumabu (tj. dospívajícím pacientům od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.) Dle SmPC LP RINVOQ u dospívajících ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je doporučena dávka 15 mg jednou denně.

Ústav dále uvádí, že NMA Pereyra-Rodriguez, 2021<sup>27</sup> naznačuje, že ABRO 15 mg není signifikantně účinnější než DUPI 300 v parametrech EASI75 a IGA 0/1 v monoterapii ani v kombinaci (viz obr. 2 a,b, resp. 3 a,b), neboť:

- EASI75 – monoter: UPA 15 OR = 10,89 (8,13; 14,59) vs. DUPI300 Q2W OR = 6,25 (4,60; 8,51)
- EASI75 – komb. s TCS: UPA 15 OR = 5,20 (3,67; 7,37) vs. DUPI300 Q2W OR = 5,10 (3,83; 6,80)
- IGA 0/1 – monoter: UPA 15 OR = 10,95 (7,52; 15,94) vs. DUPI300 Q2W OR = 5,96 (4,15; 8,55)
- IGA 0/1 – komb. s TCS: UPA 15 OR = 5,47 (3,57; 8,41) vs. DUPI300 Q2W OR = 4,32 (3,10; 6,02)

Výsledky žadatelem předložené UPA AD NMA, 2021<sup>45</sup> naznačují, že UPA 15 mg je signifikantně účinnější v porovnání s DUPI ve výše uvedených parametrech IGA 0/1 i EASI75 pouze v monoterapii, v kombinaci s TCS NMA naznačuje obdobnou účinnost (OR hodnoceno dle FE i RE modelu). Obdobnou účinnost UPA 15 mg a DUPI naznačují výsledky NMA pro kombinaci s TCS i v dalších parametrech (EASI90, EASI50, NRS $\geq$ 4).

**Vzhledem k výše uvedenému Ústav konstatuje, že upadacitinib o síle 15 mg je dle výsledků NMA, 2021<sup>45</sup> lze považovat za srovnatelně účinný jako dupilumab.**

#### **D. Extrapolace účinnosti a bezpečnosti pro cílovou populaci pacientů s těžkou AD**

Ústav je toho názoru, že s ohledem na výsledky z přímého srovnání u středně těžké až těžké AD, na základě srovnatelných demografických charakteristik a obdobné počáteční průměrné závažnosti AD ve studii HEADS UP u pacientů se středně těžkou až těžkou AD a na základě důkazů, že účinnost dupilumabu se signifikantně nelišila mezi středně těžkou (IGA=3) a těžkou (IGA=4) AD<sup>28</sup>, je možno účinnost UPA a DUPI u středně těžké až těžké AD extrapolovat na subpopulaci těžké AD, stejně jak bylo realizováno ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP s obsahem abrocitinibu sp. zn. SUKLS345439/2021<sup>39</sup>

#### **Hodnocení zahraničních agentur:**

**Úhrada upadacitinibu pro dospělé a adolescenty (12 let a starší) byla akceptována i zahraničními agenturami**, např. Scottish Medicines Consortium (2022)<sup>41</sup> a aktuálně jsou doporučena CADTH<sup>42</sup> a NICE<sup>43</sup> pro pacienty starší 12 let se středně těžkou až těžkou AD, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu, kteří nereagovali alespoň na jedno systémové imunosupresivum, nebo pro ně nejsou vhodná, a to dle obchodních cenových ujednání.

#### **3.4.2 Údaje z klinické praxe**

Nepředloženy.

#### **3.4.3 Limitace klinické evidence**

Ústav považuje klinický přínos léčivého přípravku s obsahem upadacitinibu pro žadatelem navrhovanou populaci pacientů za prokázaný.

### 3.5 Posouzení inovativnosti

#### Návrh žadatele

Nepožaduje.

#### Hodnocení Ústavu

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) a ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“), a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

### 3.6 Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

#### 3.6.1 Stanovení referenční indikace

Léčba atopické dermatitidy.

#### 3.6.2 Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že **přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem upadacitinibu pro terapii atopické dermatitidy**, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny **zařazuje**.

#### 3.6.3 Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav vyhodnotil LP RINVOQ s obsahem upadacitinibu (populace dospělých pacientů) jako srovnatelně účinný s abrocitinibem (léčivý přípravek CIBINQO). Podrobněji viz část „Komparativní účinnost a bezpečnost“.

Obě uvedené léčivé látky v managementu léčby těžké atopické dermatitidy cílí na stejnou fyziologickou dráhu, resp. mají shodný mechanismus účinku (jsou vysoce selektivní inhibitory 2. generace (JAK 1), dle SmPC jsou registrovány ve shodné indikaci (léčba středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu)<sup>1</sup> a lze tak předpokládat i jejich obdobné využití v klinické praxi.

Výsledky registračních studií fáze III pro JAK1 inhibitor upadacitinib a abrocitinib (viz podrobněji v rozhodnutí CIBINQO<sup>39</sup>) a zejména závěry nepřímého srovnání - síťové metaanalýzy UPA AD NMA, 2021<sup>44</sup>, jakož i další NMA (Pereyra-Rodriguez, 2021<sup>27</sup>, ev. Silverberg, 2021<sup>26</sup>) naznačují, že upadacitinib se jeví jako vhodná alternativa k abrocitinibu u dospělých pacientů s těžkou atopickou dermatidou, a to z důvodu objektivně hodnoceného zlepšení kožního zánětu i rychlého nástupu účinku ve zlepšení subjektivně obtěžujících příznaků. Výsledky uvedených NMA naznačují numericky obdobný účinek upadacitinibu bez signifikantního rozdílu ve srovnání s abrocitinibem pro většinu posuzovaných endpointů (EASI75, IGA 0/1, EASI90, EASI50 změnu NRS $\geq$ 4 body).

Na základě výše uvedeného Ústav shrnuje, že léčivá látka upadacitinib má shodnou indikaci (léčba středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu), obdobnou účinnost a klinické využití jako léčivá látka abrocitinib, a lze ji tak s ohledem na doporučené postupy a odbornou literaturu považovat v terapii těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů považovat za obdobně účinnou.



### 3.6.4 Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

#### Návrh žadatele

15,0000 mg

#### Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky *upadacitinib* byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO <sup>2</sup>	Doporučené dávkování dle SmPC <sup>1</sup>
---	upadacitinib	L04AA44	30,0000 mg	1x denně	15 mg	15 nebo 30 mg jednou denně

Doporučená dávka upadacitinibu v indikaci AD je dle SmPC LP RINVOQ 15 mg nebo 30 mg jednou denně na základě individuálních potřeb pacienta. U pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí je vhodná dávka 30 mg jednou denně. Pro udržovací léčbu má být zvážena nejnižší účinná dávka.<sup>1</sup> Upadacitinib v dávce 1x denně 30 mg i 15 mg v monoterapii anebo v kombinaci s TCS prokázal terapeutickou účinnost u dospělých pacientů v klinických studiích fáze III, superiorita oproti placebo byla prokázána u obou dávek, avšak vyššího zlepšení bylo při podávání dávek 30 mg (viz tabulka 4 výše).<sup>22,23,24</sup> V dávce 30 mg 1x denně byl upadacitinib srovnáván s dupilumabem (300 mg každé 2 týdny) v přímém srovnání účinnosti a bezpečnosti.<sup>21,25</sup>

**Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD léčivé látky upadacitinib ve výši 30,0000 mg denně, frekvence dávkování 1x denně.**

### 3.6.5 Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

#### Návrh žadatele

Nenavrhuje.

#### Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

### 3.7 Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka *upadacitinib* není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

## 4 STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

#### **Přípravek (p. č. 1): 0255172 RINVOQ 30MG TBL PRO 28 KAL**

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro posuzovaný přípravek stanovena maximální cena výrobce dle ustanovení **§ 39a odst. 2 písm. c) tohoto zákona.**

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro posuzovaný přípravek stanovena maximální cena výrobce dle **ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) tohoto zákona.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2022.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Slovensko, Švédsko, Nizozemsko).

**Návrh žadatele (50 000,00 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.**

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0255172	RINVOQ 30MG TBL PRO 28 KAL	<b>36 481,46 Kč</b>	41 876,00 Kč

#### **Přípravek (p. č. 2): 0238760 RINVOQ 15MG TBL PRO 98(2X49) KAL**

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro posuzovaný přípravek stanovena maximální cena výrobce **dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) tohoto zákona.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Při stanovení byla použita cena výrobce přípravku s odlišnou velikostí balení dle ustanovení § 8 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2022.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Francie, Slovensko, Slovensko).

**Návrh žadatele (70 000 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.**

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0238760	RINVOQ 15MG TBL PRO 98(2X49) KAL	<b>47 723,44 Kč</b>	54 489,50 Kč

## **5 STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

### **5.1 Základní úhrada**

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) s obsahem léčivé látky upadacitinib („dále jen posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

#### **Souhrn protokolu o stanovení základní úhrady**

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. b)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Základní úhrada ve výši 521,4430 Kč za ODTD byla stanovena ve výši nákladů jiné terapie, která je srovnatelně účinná a nákladově efektivní ve srovnání s užitím přípravků z posuzované skupiny. Jedná se o terapii přípravku s obsahem léčivé látky abrocitinib.

### **Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 3. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2022.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
upadacitinib	<b>30,0000 mg</b>	RINVOQ 30MG TBL PRO 28 KAL	<b>25 178,71746000 Kč</b>	<b>28,00000000</b>	<b>Rumunsko</b>

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **upadacitinib** (ODTD 30,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 15 mg do 60 mg

30,0000 mg (ODTD) 899,2399 Kč (25178,71746000 Kč/28,00000000)

15 mg 449,6200 Kč (899,2399 Kč/30\*15)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

### **Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.**

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 18,36 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Rakousku a Estonsku.

### **Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Ústav uplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože byla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Jedná se o terapii léčivými přípravky s obsahem léčivé látky abrocitinib.

Základní úhrada srovnatelně účinné terapie byla stanovena ve správním řízení s LP CIBINQO, vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS345439/2021. Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 29. 9. 2022 a základní úhrada byla stanovena takto:

Jádrová základní úhrada (JEKV): 521,4430 Kč za ODTD

Základní úhrada léčivé látky upadacitinib stanovená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění je ve výši 899,2399 Kč za ODTD.

Úhrada srovnatelně účinné terapie (léčivá látka abrocitinib) je nižší než úhrada posuzované skupiny stanovená postupem podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Proto Ústav při stanovení základní úhrady posuzované skupiny postupoval v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Při stanovení základní úhrady byla zohledněna potřebná doba terapie obou způsobů léčby.

Základní úhrada za jednotku lékové formy – upadacitinib (ODTD 30,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 15 mg do 60 mg

30,0000 mg (ODTD) 521,4430 Kč

15 mg 260,7215 Kč (521,4430 Kč/30\*15)

Zdůvodnění pro aritmetický výpočet nebo výpočet pomocí koeficientu je uvedeno výše v postupu stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

#### **Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

#### **Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

#### **Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Léčivá látka upadacitinib není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Úhrada za balení posuzovaných přípravků byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

*Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:*

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255172	RINVOQ	30MG TBL PRO 28 KAL	30 135,41	<b>14 600,40</b>	17 325,45
0238760	RINVOQ	15MG TBL PRO 98(2X49) KAL	52 736,98	<b>25 550,71</b>	30 319,55

*Informativní přepočtení úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.*

## 5.2 Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

## 6 HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

### 6.1 Analýza nákladové efektivity v populaci dospělých pacientů

Jak je uvedeno výše, Ústav identifikoval srovnatelně účinnou terapii k terapii dospělých posuzovanou léčivou látkou upadacitinib (léčivý přípravek RINVOQ). Jedná se o léčivý přípravek s obsahem léčivé látky abrocitinib (léčivý přípravek CIBINQO).

Léčivý přípravek CIBINQO má stanovenou základní úhradu ve výši 521,4430 Kč/ODTD. Posuzovanému léčivému přípravku RINVOQ stanovuje Ústav základní úhradu ve shodné výši v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav nestanovuje předmětnému LP RINVOQ pro populaci dospělých pacientů vyšší úhradu ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro LP CIBINQO.

Ústav vzhledem k výše uvedenému rovněž předpokládá neutrální dopad do rozpočtu, neboť stanovená výše úhrady přípravku RINVOQ (v přepočtu na denní dávku) nepřekračuje stávající výši úhrady LP CIBINQO.

S ohledem na způsob stanovení úhrady popsaný v části „Stanovení výše úhrady“ a na stanovené podmínky úhrady popsané v části „Podmínky úhrady“ s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění není hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet pro populaci dospělých pacientů v tomto správním řízení vyžadováno.

Žadatel dne 4. 10. 2022 předložil aktualizovanou analýzu nákladové efektivity oproti LP OLUMIANT. S ohledem na postup stanovení úhrady Ústav již dále tuto analýzu nehodnotí, neboť to považuje za zbytečné.

### 6.2 Analýza nákladové efektivity v populaci adolescentů

Jak je uvedeno výše, Ústav identifikoval srovnatelně účinnou terapii k terapii posuzovanou léčivou látkou upadacitinib o síle 15 mg u dospívajících. Jedná o přípravky s obsahem dupilumabu (léčivý přípravek DUPIXENT). Žadatel dne 4. 10. 2022 předložil aktualizovanou analýzu nákladové efektivity, jejíž součástí byla i analýza hodnocená níže.

#### 6.2.1 Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku RINVOQ 15 mg ve srovnání s komparátorem DUPIXENT 200 mg v indikaci těžké formy atopické dermatitidy (AD) u populace dospívajících pacientů od 12 let věku do dosažení 18 let, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění byla použita analýza typu *cost-minimizatizon* (CMA). Použit byl časový horizont 1 roku a perspektiva plátce zdravotní péče.

Důkazem relevantním pro hodnocení komparativní účinnosti bylo nepřímé srovnání typu NMA, které žadatel předložil v režimu obchodního tajemství<sup>45</sup>.

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad platný k 1. 10. 2022 a náklady na hodnocený přípravek představovaly 60 114,69 Kč (návrh žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři činil výsledek analýzy typu CMA úsporu ročních nákladů ve výši 170 131 Kč ve srovnání s komparátorem DUPIXENT 200 mg. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

## 6.2.2 Posouzení předložené analýzy

### Náklady

Ústav konstatuje, že stanovuje LP RINVOQ o síle 15 mg a velikosti balení 98 tablet úhradu pro konečného spotřebitele ve výši 30 319,55 Kč. Náklady na 1 den terapie tedy činí 309,38 Kč (30 319,55 Kč/98) a na rok terapie pak 113 002 Kč (309,38 Kč\*365,25). Ústav proto kalkuloval aktualizovaný výsledek analýzy minimalizace nákladů v ročním časovém horizontu.

Ústav doplňuje, že náklady pro konečného spotřebitele za balení DUPIXENT 300 mg, určeného dle SmPC pro pacienty s hmotností 60 kg a více, jsou pouze o 1 % vyšší, než za DUPIXENT 200 mg, který je určen pro pacienty s hmotností nižší než 60 kg, proto hmotnost pacientů nepředstavuje významnou nejistotu.

## 6.2.3 Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy minimalizace nákladů dle Ústavu

	Náklady	Δ Nákladů
LP RINVOQ	113 002 Kč	-
LP DUPIXENT	394 181 Kč	-281 179 Kč

## 6.2.4 Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

## 6.2.5 Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek náklady na hodnocenou intervenci a komparátor.

Probabilistická analýza senzitivity nebyla vzhledem k typu farmakoekonomické analýzy (CMA) provedena.

## 6.2.6 Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující vyhodnocení výsledků analýzy.

## 6.2.7 Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář analýzy typu CMA léčivého přípravku RINVOQ o síle 15 mg u těžké formy atopické dermatitidy (AD) u populace dospívajících pacientů od 12 let věku do dosažení 18 let ve srovnání s komparátorem DUPIXENT 200 mg ukazuje nižší roční náklady o 281 179 Kč. Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění.

## 6.3 Analýza dopadu na rozpočet

### 6.3.1 Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku RINVOQ 15 mg ve srovnání s komparátorem DUPIXENT 200 mg, v indikaci těžké formy atopické dermatitidy (AD) u populace dospívajících pacientů od 12 let věku do dosažení 18 let, u kterých je indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné

vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění. Velikost cílové populace byla na základě registru BIOREP (č. j. sukl221954/2022) odhadnuta na 32 až 67 a penetrace na trh představovala 30 až 60 %, což odpovídá celkem 10 až 40 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 60 114,69 Kč (kalkulace žadatele).

**V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet -1 633 250 Kč až -6 839 236 Kč v prvních pěti letech. Celkové roční náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP RINVOQ odpovídaly 224 050 Kč/rok, léčeného LP DUPIXENT 394 180 Kč/rok. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

### 6.3.2 Posouzení předložené analýzy

#### Počet pacientů a penetrace

Ústav pro úplnost uvádí, že v tabulce 44 *Výsledky BIA – svět s LP Rinvoq* odpovědi na výzvu k součinnosti (dokument *Rinvoq\_AD\_těžká\_odpověď\_na\_výzvu\_k\_součinnosti*) našel chybu v přepisu, kdy počet pacientů léčených upadacitinibem odpovídal penetraci dupilumabu a naopak.

#### Náklady

Ústav konstatuje, že stanovuje LP RINVOQ o síle 15 mg a velikosti balení 98 tablet úhradu ve výši 30 319,55 Kč pro konečného spotřebitele. Náklady na 1 den terapie tedy činí 309,38 Kč (30 319,55 Kč/98) a na rok terapie pak 113 002 Kč (309,38 Kč\*365,25). Ústav proto kalkuloval aktualizovaný výsledek analýzy dopadu na rozpočet. Výsledný dopad na rozpočet je tedy příznivější.

### 6.3.3 Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů LP DUPIXENT	32	41	50	59	67
	Náklady LP DUPIXENT (Kč)	12 613 765	16 161 386	19 709 007	23 256 629	26 410 070
	Náklady celkem (Kč)	12 613 765	16 161 386	19 709 007	23 256 629	26 410 070
Svět s intervencí	Počet pacientů LP DUPIXENT	22	25	25	27	27
	Počet pacientů HI	10	16	25	32	40
	Náklady LP DUPIXENT (Kč)	8 829 632	9 696 828	9 854 500	10 465 479	10 564 024
	Náklady HI (Kč)	1 084 819	1 853 233	2 825 050	3 666 915	4 542 680
	Náklady celkem (Kč)	9 914 451	11 550 061	12 679 550	14 132 394	15 106 704
	<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>-2 699 309</b>	<b>-4 611 319</b>	<b>-7 029 450</b>	<b>-9 124 226</b>	<b>-11 303 356</b>

HI - hodnocená intervence

Za největší nejistoty analýzy lze považovat míru budoucího nárůstu velikosti cílové populace a penetrace na trh, při nižší penetraci bude výsledek analýzy méně příznivý.

### 6.3.4 Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

### 6.3.5 Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že vzhledem k výsledku analýzy dopadu na rozpočet (náklady šetřící), lze dopad na rozpočet považovat za akceptovatelný.

### 6.3.6 Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku RINVOQ 15 mg ve srovnání s komparátorem DUPIXENT 200 mg, v indikaci těžké formy atopické dermatitidy (AD) u populace dospívajících pacientů od 12 let věku do dosažení 18 let, u kterých je indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění odhaduje 10 až 40 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši -2,7 až -11,3 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

## 7 PODMÍNKY ÚHRADY

### 7.1 Žadatelem navrhované podmínky úhrady

**S**

**P:** Upadacitinib je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Upadacitinib je dále hrazen dospívajícím pacientům od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

### 7.2 Ústavem navrhované podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhuje stanovit uvedenému léčivému přípravku tyto podmínky úhrady:

**S**

**P:** Upadacitinib je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Upadacitinib je dále hrazen dospívajícím pacientům od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.

Úspěšnost terapie adolescentů od 12 let i dospělých se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

U již léčených dospívajících pacientů pokračuje léčba upadacitinibem po dovršení 18 let věku bez podmínky předchozí konvenční systémové terapie.



### 7.3 Odůvodnění podmínek úhrady

#### Preskripční omezení (vykazovací limit)

Ústav v souladu s návrhem žadatele zachovává podmínku úhrady „S“, která definuje posuzovaný léčivý přípravek jako přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné koncentrovat do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

#### Indikační omezení

Ústav v souladu s návrhem žadatele stanovuje úhradu LP RINVOQ dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Ústav v souladu s návrhem žadatele dále stanovuje úhradu předmětného LP pro adolescenty ve věku od 12 let do dosažení 18 let s těžkou AD, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.

S ohledem na možnou předléčenost dětských pacientů v klinické praxi v souvislosti se situací spojenou s dovršením 18 let věku Ústav navrhuje v souladu s aktuálně platným indikačním omezením dupilumabu doplnit větu reflektující skutečnost před nasazením upadacitinibu, tj. že u již léčených dospívajících pacientů pokračuje léčba upadacitinibem po dovršení 18 let věku bez podmínky předchozí konvenční systémové terapie. V případě předléčenosti Ústav chápe zmíněnou definici terapie, která nevedla ke kontrole onemocnění, jako nutnou podmínku předchozí léčby, je-li pro pacienta vhodná a dostupná. V případě, že byl pacient léčen jinou off-label systémovou léčbou, její užití by nemělo být považováno za překážku k následnému použití upadacitinibu, avšak její specifikace v indikačním omezení by mohla být chápána jako nutná podmínka předléčenosti.

Ústav stanovuje pro adolescenty stejná kritéria indikačního omezení pro přehodnocení a ukončení léčby jako mají dospělí, neboť za kritérium účinnosti je považováno dosažení nejméně EASI-50 po 16 týdnech od zahájení terapie a EASI 75 po 24 týdnech od zahájení terapie a dosažení EASI nejméně 50 při každých dvou po sobě následujících kontrolách (provedených nejméně každých 24 týdnů).

Uvedené podmínky úhrady Ústav považuje za klinicky odůvodněné, neboť jsou v souladu s platným SmPC LP RINVOQ i s výsledky registračních studií.<sup>21,22,23,24</sup> Kritéria zahájení, pokračování a ukončení léčby tímto přípravkem vycházejí z aktuálních doporučení pro léčbu atopické dermatitidy.<sup>13,14,15</sup>

Ústavem stanovené podmínky úhrady LP RINVOQ rovněž odpovídají podmínkám úhrady LP CIBINQO (hrazeným v indikaci těžké AD u dospělých pacientů) a LP DUPIXENT (hrazeným v indikaci těžké AD u dospělých pacientů i adolescentů).

## 8 ZÁVĚR HODNOTÍCÍ ZPRÁVY

### 8.1 Shrnutí

Ústav navrhuje stanovit maximální cenu a úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění předmětnému přípravku v indikaci těžké atopické dermatitidy pro dospělé a dospívající od 12 do 18 let věku.

### 8.2 Stanovovaná výše maximální ceny

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: MC (Kč)	Stanovisko Ústavu: MC (Kč)	Maximální cena pro konečného spotřebitele (Kč)
0255172	RINVOQ	30MG TBL PRO 28 KAL	50 000,00	<b>36 481,46</b>	41 876,00
0238760	RINVOQ	15MG TBL PRO 98(2X49) KAL	70 000,00	<b>47 723,44</b>	54 489,50

Ústav porovnal návrh žadatele a stanovisko Ústavu u výše uvedených léčivých přípravků a pro stanovení MC je rozhodná nižší z obou hodnot s ohledem na ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

### 8.3 Stanovovaná výše úhrady

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR (Kč)
0255172	RINVOQ	30MG TBL PRO 28 KAL	30 135,41	<b>14 600,40</b>	17 325,45
0238760	RINVOQ	15MG TBL PRO 98(2X49) KAL	52 736,98	<b>25 550,71</b>	30 319,55

Ústav porovnal návrh žadatele a stanovisko Ústavu u výše uvedených léčivých přípravků a pro stanovení úhrady je rozhodná nižší z obou hodnot s ohledem na ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

### 8.4 Stanovované podmínky úhrady

**S**

**P:** Upadacitinib je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Upadacitinib je dále hrazen dospívajícím pacientům od 12 let věku do dosažení 18 let s těžkou formou atopické dermatitidy, u kterých indikovaná maximalizovaná lokální terapie a dostupné vyšší typy léčby jako je fototerapie nebo balneoterapie nevedly ke kontrole onemocnění.

Úspěšnost terapie adolescentů od 12 let i dospělých se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

U již léčených dospívajících pacientů pokračuje léčba upadacitinibem po dovršení 18 let věku bez podmínky předchozí konvenční systémové terapie.

Dne: 8. 11. 2022

Sekce cenové a úhradové regulace

## 9 PŘÍLOHA 1: PRŮBĚH ŘÍZENÍ A VYPOŘÁDÁNÍ NÁMITEK

**Dne 12. 11. 2021** Ústav obdržel žádost účastníka AbbVie o zahájení správního řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0255172	RINVOQ	30MG TBL PRO 28 KAL

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení sp. zn. SUKLS311431/2021.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

**Dne 21. 12. 2021** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl340446/2021 cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

**Dne 7. 2. 2022** Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl27467/2022, ve které navrhl léčivému přípravku RINVOQ úhradu ze zdravotního pojištění v posuzované indikaci z důvodu neprokázané nákladové efektivity nepřiznat a maximální cenu mu rovněž nestanovit. Ústav zároveň ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl27474/2022. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

**Dne 17. 2. 2022** obdržel Ústav pod č. j. sukl36523/2022 žádost účastníka Abbvie o přerušení předmětného správního řízení na dobu 75 dnů.

**Dne 21. 2. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl37593/2022 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

**Dne 21. 2. 2022** Ústav obdržel odborné stanovisko ČDS, ve kterém uvádí, že léčivý přípravek RINVOQ je potřebný jako další terapeutická varianta k LP DUPIXENT v této indikaci. Výbor ČDS vítá medicínský pokrok a možnost poskytnout účinnou léčbu pacientům s tímto závažným imunitně podmíněným onemocněním a připomíná, že v klinické praxi stále přetrvává nenaplněná potřeba účinných léčebných alternativ, a proto doporučuje přehodnocení rozhodnutí správního orgánu.

*Ústav vzal výše uvedené stanovisko ČDS na vědomí a dále se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“*

**Dne 21. 2. 2022** Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém uvádí, že v indikaci těžká atopická dermatitida u dospělých je hrazen léčivý přípravek DUPIXENT, se kterým je léčivý přípravek RINVOQ v rámci hodnocení nákladové efektivity porovnáván. Účastník Svaz si dovoluje upozornit, že do hodnocení nákladové efektivity by měl být použit další komparátor – přípravek OLUMIANT, který je hodnocen ve stejné indikaci ve správním řízení sp. zn. SUKLS40529/2021, v jehož rámci byly do spisu zaslány souhlasy zdravotních pojišťoven a řízení čeká na vydání pozitivní hodnotící zprávy.

*Ústav konstatuje, že našel srovnatelně účinnou terapii abrocitinibem (LP CIBINQO) a základní úhradu posuzované léčivé látky upadacitinib stanovil ve výši 521,4430 Kč/OTD. Vyjádření účastníka Svaz s ohledem na nové skutečnosti již nepovažuje za relevantní.*

**Dne 30. 3. 2022** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém informuje, že dne 29. 3. 2022 bylo do spisu sp. zn. SUKLS311431/2021 zasláno sdělení, nadepsané jako „doplnění stanoviska k HZ – plné texty citovaných publikací“. Toto doplnění bylo zasláno omylem a žadatel žádá Ústav, aby je nebral v úvahu, jelikož plné texty citovaných publikací jsou pro dané správní řízení irelevantní.

*Ústav k tomu poznamenává, že předmětné podání bylo vloženo do příslušného spisu.*

**Dne 10. 5. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o změnu obsahu podání (žádosti) ve smyslu rozšíření správního řízení o léčivý přípravek RINVOQ 15MG TBL PRO 98 KAL, kód SÚKL 0238760 a zároveň ve změně navrhované výše jádrové úhrady a podmínek úhrady pro léčivý přípravek RINVOQ 30MG TBL PRO 28 KAL, kód SÚKL 0255172. Žadatel v souvislosti s tím předkládá novou analýzu nákladové efektivity typu *cost-utility* a analýzu dopadu na rozpočet.

*Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí. Ústav dále dodává, že s ohledem na způsob stanovení základní úhrady LP RINVOQ (dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění) farmakoekonomické analýzy dodané žadatelem pro dospělou populaci pacientů dále nehodnotí, neboť to považuje za zbytečné. Podrobněji viz část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.*

**Dne 16. 5. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl99682/2022 požadovanou změnu obsahu podání povolil.

**Dne 2. 8. 2022** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl160799/2022 cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

**Dne 2. 8. 2022** Ústav založil pod č. j. sukl160805/2022 podklady pro výzvu k součinnosti a vyzval žadatele k součinnosti poskytování informací spočívající v doplnění podkladů a usnesením č. j. sukl160824/2022 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

**Dne 8. 8. 2022** Ústav obdržel pod č. j. sukl165442/2022 podání žadatele, který žádá o prodloužení lhůty k poskytnutí Ústavem požadovaných podkladů, a to do dne 15. 9. 2022. Žadatel uvedl, že vypracování odpovědi na výzvu k součinnosti bude časově náročné, mimo dalšího bude najisto zahrnovat komunikaci s centrálou ze zahraničí. Výzva k součinnosti čítá 15 bodů včetně přepracování farmakoekonomického modelu pro analýzu nákladové efektivity typu CUA, což zabere řádově týdny.

**Dne 10. 8. 2022** Ústav výše uvedené žádosti účastníka Abbvie částečně vyhověl, když lhůtu k poskytnutí podkladů z výzvy k součinnosti usnesením č. j. sukl167124/2022 prodloužil do 1. 9. 2022.

**Dne 29. 8. 2022** Ústav obdržel pod č. j. sukl180968/2022 žádost účastníka Abbvie o přerušení (v pořadí druhé) správního řízení do doby předložení podkladů z výzvy k součinnosti (viz výše) nebo do dne 30. 9. 2022, podle toho, která skutečnost nastane dříve.

**Dne 30. 8. 2022** Ústav výše uvedené žádosti účastníka Abbvie vyhověl a usnesením č. j. sukl182230/2022 správní řízení přerušil do doby předložení podkladů pro rozhodnutí, nejdéle však do 30. 9. 2022.

**Dne 3. 10. 2022** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 1. 10. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

**Dne 3. 10. 2022** Ústav obdržel pod č. j. sukl214512/2022, č. j. sukl215174/2022, č. j. sukl215153/2022 a č. j. sukl215150/2022 podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti, v níž některé části byly předloženy v režimu obchodního tajemství, a proto je Ústav nezveřejnil.

**Dne 11. 10. 2022** Ústav obdržel pod č. j. sukl221954/2022 doplnění podkladů žadatele k odpovědi na výzvu k součinnosti.

*Ústav vzal obě podání žadatele na vědomí a dále se k nim vyjadřuje na části „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“ a „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.*

**Dne 31. 10. 2022** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl238050/2022 cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady přehledané po uplynutí 3kvartálů od zahájení správního řízení.

## 10 PŘÍLOHA 2: REFERENCE

1. SmPC léčivých přípravků. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL, Dostupná z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2022, dostupný z: <http://www.whocc.no/atcddd/>
3. Benáková, Celková léčba atopické dermatitidy – evropské doporučené postupy a současný stav, 2019, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-dermatologie/2019-6-12/celkova-lecba-atopicke-dermatitidy-evropske-doporucene-postupy-a-soucasny-stav-122124/download?hl=cs>
4. Arenberger P. Dupilumab. Remedica 28; 6/2018, dostupný z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/6-2018/e-2u8-2EY.magissue.aspx>
5. Čapková Š, Současné možnosti léčby atopického ekzému, Dermatol praxi 2016; 10(3); 106-110, dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2016/03/02.pdf>
6. Čapková Š, Atopický ekzém – co nového, 2019., Acta medicinae, 13/2019, 71-74
7. Litvik R. Nové možnosti léčby atopické dermatitidy, Remedica 28; 6/2018, dostupný po přihlášení z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/6-2018/e-2u8-2EY.magissue.aspx>
8. Benáková N. Terapeutické zvláštnosti u vybraných dermatitid. Ekzémy a dermatitidy, 3. vydání, Maxdorf, 2013, s. 114–128
9. Benáková N: Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých, Interní Med. Pro praxi 2010; (7)5: 221-228, Dostupné z WWW: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/05/04.pdf>
10. Benáková N: Optimální využití lokálních kortikoidů a imunomodulátorů v dlouhodobé léčbě atopické dermatitidy, Farmakoterapie 2011;7(5):485–600; Dostupné z WWW: <http://www.farm-servis.cz/ext/files/article/2817/2817.pdf>
11. Barbarot S et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy 2018 Jun; 73(6):1284–93.
12. Weidinger et Novak N. Atopic dermatitis. Lancet (London, England) 2016;387(10023):1109–22.
13. Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, JEADV 2018, 32, 657-682, dostupné z: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14891>
14. Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, JEADV 2018, 32, 850-878, dostupné z <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14888>
15. Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, 2020
16. Benáková N. Biologická léčba atopické dermatitidy, Dermatol. praxi 2019;13(4):7-189, Dermatol. praxi 2019; 13(4): 187–189, dostupné z <https://www.solen.cz/pdfs/der/2019/04/06.pdf>
17. Rozhodnutí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP DUPIXENT, sp. zn. SUKL189739/2018 ze dne 6. 5. 2019, právní moci nabylo dne 10. 5. 2019
18. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady LP DUPIXENT, sp. zn. SUKLS268974/2019 ze dne 5. 5. 2020, právní moci nabylo dne 26. 5. 2020
19. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady LP DUPIXENT, sp. zn. SUKLS271348/2019 ze dne 17. 8. 2020, právní moci nabylo dne 8. 9. 2020
20. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady LP DUPIXENT, sp. zn. SUKLS69382/2021 ze dne 29. 7. 2021, právní moci nabylo dne 19. 8. 2021

21. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1. září 2021;157(9):1047.
22. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet.* červen 2021;397(10290):2151–68.
23. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* červen 2021;397(10290):2169–81.
24. Blauvelt A, et al. Rapid Itch Improvement with Upadacitinib with or without concomitant topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe AD: Results from 3 phase 3 studies (Measure UP 1, Measure UP 2 and AD Up), AAD 2021 poster 28032.
25. Blauvelt et al. Efficacy and Safety of Switching from Dupilumab to Upadacitinib or Continuous Upadacitinib in moderate to severe atopic dermatitis: Results from an Open label extension trial, Late Breaker, EADV 2021.
26. Silverberg JI, Thyssen JP, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, Cameron MC, Myers DE, Clibbom C, DiBonaventura M. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis, *JEADV* 2021, 35, 1797–1810, dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453983/>
27. Pereyra-Rodrigues JJ, Alcantara-Luna S et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Life* 2021, 11, 927. <https://doi.org/10.3390/life11090927>
28. Rozhodnutí ve sp. zn. SUKLS40529/2021 ze dne 31. 3. 2022 (stanovení MC + VaPÚ LP OLUMIANT), které nabylo právní moci dne 21. 4. 2022
29. Vyjádření České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP k SUKLS40529/2021 ze dne 24.3.2022
30. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroid for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):768-775.
31. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A MD et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials, *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404-413. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0029, dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262646/>
32. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. (2016) 'Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 375(24), pp. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
33. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):62–70.
34. Single Technology Appraisal - Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048], Committee Papers. dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers>
35. Simpson EL et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020a Aug;183(2):242-255. doi: 10.1111/bjd.18898. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31995838.
36. Silverberg et al, 2022: Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network

- Meta-analysis, dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13555-022-00721-1.pdf>
37. Network Meta-analysis Assessing the Efficacy of Upadacitinib versus Other Targeted Immunomodulators for Treating Patients with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis, předložena žadatelem po změně obsahu podání (OT)
  38. Drucker, 2020. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis A Systematic Review and Network Meta-analysis, JAMA Dermatol. 2020;156(6):659-667, oi:10.1001/jamadermatol.2020.0796
  39. Rozhodnutí v SUKLS345439/2021 (CIBINQO) ze dne 29. 9. 2022, právní moci nabylo dne 4. 10. 2022
  40. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Atopic Eczema, dostupné z: <https://www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-2022.html>
  41. SMC2417. upadacitinib 15mg and 30mg prolonged-release tablets (Rinvoq), dostupné z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6797/upadacitinib-rinvoq-final-march-2022-for-website.pdf>
  42. CADTH Reimbursement Recommendation Upadacitinib (Rinvoq), dostupné z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685REC-Rinvoq%20AD-KH BF-KH-meta.pdf>
  43. NICE. Final Appraisal document. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis, June, 2022, dostupný z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10856/documents/final-appraisal-determination-document>
  44. Silverberg et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. ATOPIC DERMATITIS AND INFLAMMATORY SKIN DISEASE | VOLUME 149, ISSUE 3, P977-987.E14. Published:August 14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>.
  45. Network Meta-analysis Assessing the Efficacy of Upadacitinib versus Other Targeted Immunomodulators for Treating Patients with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis, předložena žadatelem k vyjádření po výzvě (OT)
  46. Rozhodnutí o změně výše a podmínek úhrady LP DUPIXENT, sp. zn. SUKLS189833/2021 ze dne 13. 1. 2022, právní moci nabylo dne 3. 2. 2022
  47. Cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady založené do spisu dne 31. 10. 2022 pod č. j. suk1238050/2022 a ke dni vydání 2. hodnotící zprávy



## 11 PŘÍLOHA 3: SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

**ABRO** - abrocitinib

**AD** – atopická dermatitida

**AE** - adverse event – nežádoucí účinek

**AZA** - azathioprin

**BARI** - baricitinib

**BSA**- Body surface area affected

**CDLQI** - Children Dermatology Life Quality Index, Dermatologický index kvality života

**CyA, Cys** – cyclosporin A

**Cys-IR** – cyclosporin insufficient response

**DDD** - definovaná denní dávka stanovená WHO

**DLQI** - Dermatology Life Quality Index

**DUPI** – dupilumab

**EDF** – European Dermatology Forum

**EASI** – Eczema Area and Severity Index

**EMA** - Evropská léková agentura

**ETFAD/EADV** - European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venerology

**FE model** - fixed effect model

**HADS** - Hospital Anxiety and Depression Scale

**HADS – A** - Hospital Anxiety and Depression Scale – nemocniční škála úzkosti a deprese

**HADS – B** - Hospital Anxiety and Depression Scale – škála pro depresi

**IGA** - Investigator's Global Assessment (

**IgE** – lidský imunoglobulin E

**ISS** - itch severity score – skóre závažnosti svědění

**IKS, ICS** – inhalační kortikosteroid(y)

**ItchNRS** - Itch Numeric Rating Scale, Numerická hodnotící škála svědění

**JAK** - Janusova kináza

**KS** – kortikosteroid(y)

**LP** – léčivý přípravek

**MFM** – mykofenolát mofetil

**NMA** – **network meta-analýza**

**NRS** - Numerical Rating Scale

**NÚ** – **nežádoucí účinky**

**ODTD** – obvyklá denní terapeutická dávka

**OLE** – open-label extense

**PLB, PBO** - placebo

**POEM** - Patient Oriented Eczema Measure

**RE model** – random effect model

**QW** – každý týden; **QW2** – každý druhý týden

**QoL** – quality of life

**SCORAD** - Severity Scoring Atopic Dermatitis

**Skin Pain NRS** - Skin Pain Numeric rating Scale , Numerická hodnotící škála bolesti kůže

**SKS, SCS** – systémové kortikosteroidy

**SmPC** – souhrn údajů o přípravku, Summary of Product Characteristics

**TIM, TCI, TKI** - lokální imunomodulátory, topical immunomodulators, inhibitory kalcineurinu, topické kalcineurinové inhibitory

**TCS, TKS** – topické/ý kortikosteroid/dy

**UPA** - upadacitinib

**UV** – ultrafialové záření

**vIGA** – Validated Investigator's Global Assessment

**WHO** - World Health Organization, Světová zdravotnická organizace