

Liečivo avakopan (Tavneos) v kombinácii s rituximabom alebo cyklofosfamidom na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

37392

ATC skupina:

L04AJ05

ŠÚKL kód:

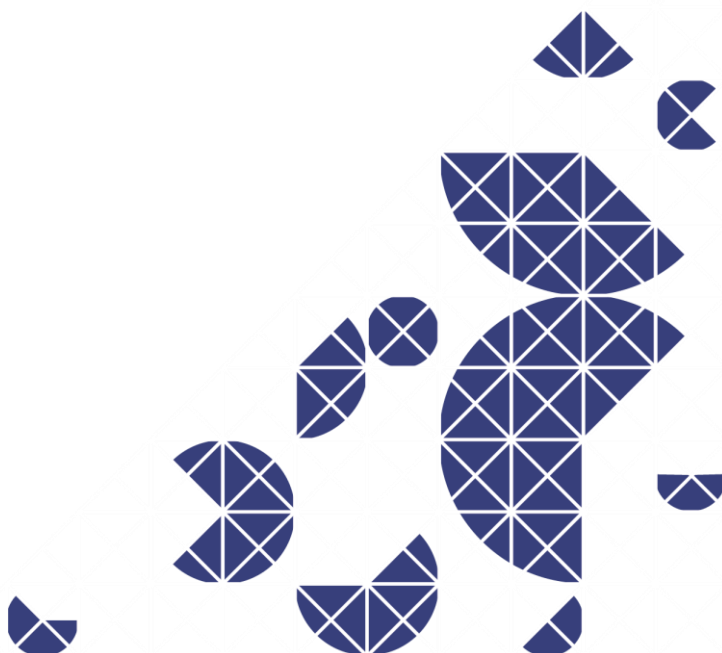
9454D

Publikované dňa:

22.05.2026

Link:

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Tavneos v indikácii liečby dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči požadovanej úhrade vo výške 5 693 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj maximálnej úhrade vo verejnej lekární. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026. NIHO pri výpočte maximálnej nákladovo efektívnej úhrady vychádzalo z nasledujúcich predpokladov:
 - liečba liekom Tavneos (tzv. re-treatment) nie je podávaná opakovane. V rámci analýzy nákladovej efektívnosti DR predložil farmakoekonomický model založený na predpoklade podania lieku Tavneos len v rámci jednej línie liečby za život pacienta. V prípade re-treatmentu je klinická účinnosť neistá vzhľadom na absenciu klinických dát a môže byť potenciálne nižšia pri rovnakých nákladoch na liečbu ako v prípade prvého podania. S tým je spojené významné riziko, že vyššie uvedená úhrada by nebola nákladovo efektívna.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný a zmenený text vyznačený tučným písmom):

- Hradená liečba avakopanom sa môže indikovať v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosamidovým režimom na liečbu dospelých pacientov so závažnou (**t. j. život/orgán ohrozujúcou**), aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. **Liečba avakopanom nemá presiahnuť trvanie 52 týždňov od jej iniciácie.**
- Hradená liečba **ne**podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Zároveň odporúčame zvážiť **doplnenie preskripčného obmedzenia**, resp. zvážiť obmedziť úhradu len pri indikovaní liečby v **špecializovaných pracoviskách**. Žiadateľ nenavrhuje preskripčné obmedzenie.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Vaskulitída asociovaná s pozitivitou autoprotilátok proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (AAV, z angl. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis) je zriedkavé, potenciálne život ohrozujúce autoimunitné ochorenie charakterizované zápalom malých a stredných ciev, ktorý vedie k poškodeniu rôznych orgánov, najmä obličiek a pľúc. Medzi najčastejšie formy patrí granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA). Klinický obraz zahŕňa systémové príznaky ako napr. únava, horúčka, bolesť kĺbov, bolesť svalov a závažné orgánové komplikácie, vrátane glomerulonefritídy či alveolárneho krvácania. Často dochádza k striedaniu období remisie a relapsov, pričom neliečení pacienti majú vysokú mieru mortality. Prognóza pacientov výrazne závisí od skorého rozpoznania, účinnej indukčnej a udržiavacej liečby a monitorovania orgánových funkcií. Ochorenie môže mať významný dopad na každodenný život pacienta v dôsledku fyzického aj psychického zaťaženia spojeného so symptómami ochorenia. Štandardná liečba u pacientov so závažnou formou ochorenia indukuje remisiu pomocou glukokortikoidov (GC) v kombinácii s cyklofosamidom (CYC) alebo rituximabom (RTX), pričom udržiavacia terapia často zahŕňa nižšie dávky glukokortikoidov a azatioprín (AZA) alebo rituximab. Liečba je však spojená s rizikom infekcií a vyšším výskytom nežiadúcich účinkov súvisiacich s GC. V súčasnosti majú pacienti dostupnú liečbu, avšak vzhľadom

na výrazné nežiadúce účinky existuje neuspokojená potreba terapií, ktoré umožňujú zníženie dávky GC a minimalizáciu toxicity spojenú s ich užívaním.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **AVA + SoC:**
 - **AVA** = avakopan
 - **SoC** = režim štandardnej liečby (z angl. Standard of Care), ktorý zahŕňa indukčnú fázu (RTX/CYC + GC) a udržiavaciu fázu (AZA + GC).

Liek Avakopan má status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. Orphan Status).

- Komparátorom je:
 - **samotný režim SoC**, ktorý zahŕňa indukčnú fázu (RTX/CYC + GC) a udržiavaciu fázu (AZA + GC).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **AVA v kombinácii s RTX/CYC režimom preukázal v štúdii ADVOCATE prínos v liečbe dospelých pacientov so život/orgán ohrozujúcou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou v porovnaní s SoC v udržiavaní remisie v 52. týždni a umožnil zníženie dávky GC a s nimi sporej toxicity.** Dosiachnutie a udržiavanie remisie predstavovali primárne ukazovatele štúdie.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival)** v štúdii ADVOCATE nebolo sledované.
- **Remisiu dosiaholo** v 26. týždni štúdie 72,3 % pacientov v ramene AVA v porovnaní so 70,1 % v ramene komparátora (rozdiel 3,4 %; 95 % CI -6,0 – 12,8), pričom bola preukázaná non-inferiorita AVA voči komparátoru. Superiorita AVA voči komparátoru preukázaná nebola.
- **Udržanie remisie** bolo zaznamenané u vyššieho podielu pacientov v ramene AVA (65,7 %) než v komparačnom ramene (54,9 %), pričom rozdiel 12,5 % (95 % CI: 2,6 – 22,3) bol štatisticky významný ($p = 0,007$), čo indikuje superioritu AVA v udržiavacej fáze liečby. Liečba režimom s AVA bola u pacientov spojená so štatisticky významne dlhším **časom do relapsu** po dosiahnutí remisie a so znížením rizika relapsu počas sledovaného obdobia 52 týždňov v porovnaní s komparátorom (pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) 0,46; 95 % CI 0,25 – 0,84; $p = 0,0091$).
- V ramene AVA bol zaznamenaný priaznivejší výsledok v sekundárnych ukazovateľoch **glukokortikoidovej toxicity** (GTI, z angl. Glucocorticoid Toxicity Index). Rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné, avšak minimálna klinicky významná zmena GTI skóre nebola stanovená. Zníženie toxicity GC súviselo s nižšou **kumulatívnou dávkou GC** v ramene AVA (1 348,6 g AVA vs. 3 654,5 g komparátor). Aditívna liečba AVA by preto mohla predstavovať potenciálny prínos pre pacientov v podobe GC-šetriaceho účinku.
- **Kvalita života:** zlepšenie kvality života pri liečbe AVA bolo štatisticky významné oproti komparačnému ramenu pri hodnotení v 52. týždni štúdie. Klinická významnosť nebola vyhodnotená, rozdiely preto nemožno považovať za klinicky významné. V prípade vizuálnej analógovej stupnice bol rozdiel medzi ramenami 5,9 bodu na 100-bodovej škále. V rámci indexovej kvality života bolo v ramene AVA pozorované zlepšenie voči východiskovej hodnote v 26. a 52. týždni na rozdiel od komparačného ramena, v ktorom bolo zaznamenané zhoršenie voči východiskovej hodnote v 26. a 52. týždni.
- **Bezpečnosť:** celkový výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse Event) bol v oboch ramenách podobný, pričom počet závažných AE bol nižší v ramene AVA. Infekcie aj AE pravdepodobne súvisiace s GC sa vyskytovali častejšie v komparačnom ramene, zatiaľ čo závažné AE súvisiace s funkciou pečene boli mierne častejšie v ramene AVA.
- **Limitáciou štúdie ADVOCATE** z pohľadu **internej validity** je pevne stanovená dĺžka liečby GC v rámci indukcie, ich použitie ako záchranej liečby v oboch ramenách (čo sťažuje jasnú interpretáciu prínosu AVA), post hoc reportovanie kumulatívnej dávky GC, krátke trvanie udržiavacej fázy liečby a absencia klinických dát o účinnosti AVA v prípade opakovanej liečby. **Externá validita** je obmedzená rozdielmi oproti klinickej praxi na Slovensku, vrátane vysokého zastúpenia pacientov liečených RTX v indukčnej fáze v rámci štúdie, nejednoznačného postavenia AVA v udržiavacej liečbe a vylúčenia pacientov s veľmi

závažným priebehom ochorenia, čo zvyšuje neistotu pri interpretácii výsledkov a ich prenositeľnosti do reálnej klinickej praxe.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Avakopan pri požadovanej výške úhrady 5 693 € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol AVA :
 - voči komparátoru CYC + GC s následnou liečbou AZA ICUR vo výške 106,7-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 120,1-tisíc €/QALY.
 - voči komparátoru RTX + GC s následnou liečbou AZA ICUR vo výške 100,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 120,1-tisíc €/QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje AVA ICUR voči CYC + GC vo výške 355,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72-tisíc €/QALY. AVA dosahuje klinický prínos voči CYC + GC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje AVA ICUR voči RTX + GC vo výške 354-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72-tisíc €/QALY. AVA dosahuje klinický prínos voči RTX + GC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- **Aby bol liek Tavneos nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 5 693 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj maximálnej úhrade vo verejnej lekární.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie účinnosti na základe údajov zo štúdie ADVOCATE, nakoľko jej validitu znižuje viacero metodologických nedostatkov (vyššie popísané konkrétne limitácie štúdie). Ďalšími zdrojmi neistoty sú modelovanie prínosu na základe ukazovateľov, ktoré neboli priamo súčasťou predloženej štúdie (napr. stav terminálneho štádia zlyhania obličiek), modelovanie poklesu hodnôt odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) v súvislosti s relapsom ochorenia), ďalej modelovanie nákladov na liečbu vrátane úrovne dodržiavania liečby (z angl. compliance), modelovanie nákladov na hospitalizácie a monitorovanie stavu pacienta v priebehu ochorenia.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR voči CYC, kvôli ktorému je potrebná najväčšia zľava. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Odstránenie zníženej mortality v dôsledku nižšieho výskytu infekcií v ramene AVA (-137,2-tisíc €/QALY).
- Zmena zdroja HR pre modelovanie prechodu do stavu terminálneho štádia zlyhania obličiek ESRD na základe zmien eGFR po relapse (-137,1-tisíc €/QALY).
- Zmena zdroja dát pre modelovanie prechodu do stavu ESRD (-124,6-tisíc €/QALY).
- Odstránenie prínosu AVA v prechode z aktívneho ochorenia do stavu remisie (-35-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie odpadu k nákladom na AVA (-23,3-tisíc €/QALY).
- Zmena nástroja na meranie utilít v štúdii ADVOCATE (-18,6-tisíc €/QALY).
- Zmena výšky úhrady RTX podľa aktuálneho zoznamu kategorizovaných liekov (zanedbateľný vplyv).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Tavneos pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €, ktorá predstavuje aj hrubý dopad. Čistý dopad liečby liekom Tavneos odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z predpokladu DR o nemennej**

prevalencii a incidencii pacientov v nasledujúcich 5 rokoch od kategorizácie a percentuálnom zastúpení incidentných pacientov so závažnou formou GPA/MPA.

Doplnenie indikačného a preskripčného obmedzenia:

NIHO navrhuje zvážiť nasledujúce skutočnosti súvisiace s IO:

- Zvážiť doplniť indikačné obmedzenie o špecifikáciu závažnej formy ochorenia ako život/orgán ohrozujúcej formy. Uvedená definícia závažnej formy je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami Európskej aliancie združení pre reumatológiu (EULAR, z angl. European Alliance of Associations for Rheumatology) a Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR, z angl. American College of Rheumatology), podľa ktorých má byť v klinickej praxi preferenčne používaný termín život/orgán ohrozujúca forma. Dôvodom preferencie je nejednoznačnosť pojmov závažný/nezávažný, ktoré môžu viesť k podhodnoteniu rizika a nedostatočnej liečbe pacientov, zatiaľ čo členenie na život/orgán ohrozujúcu formu presnejšie odráža klinické riziko. NIHO hodnotilo nákladovú efektívnosť lieku Taveos v populácii pacientov so život/orgán ohrozujúcou formou ochorenia, t. j. vyššie uvedená nákladovo efektívna úhrada sa vzťahuje na uvedenú populáciu. Nešpecifikovanie pojmu „závažná forma ochorenia“ v indikačnom obmedzení predstavuje interpretačné riziko a môže viesť k použitiu lieku mimo hodnotenej populácie.
- Zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku ukončenia liečby AVA po 52. týždni vzhľadom na nedostatok klinických dát týkajúcich sa dlhšieho horizontu liečby ako 52 týždňov. Obmedzenie liečby na 52 týždňov je v súlade s hodnotiacou správou SÚKL, medzinárodnými odporúčaniami EULAR a modelovanou dĺžkou liečby v predloženom farmakoekonomickom modeli DR.
- Zvážiť doplnenie preskripčného obmedzenia (resp. úhrady len pri indikovaní liečby v špecializovaných pracoviskách), nakoľko ide o špecifické a raritné (z angl. orphan) ochorenie.
- Zvážiť doplnenie podmienky predchádzajúceho súhlasu zdravotnej poisťovne o úhrade lieku vzhľadom na vysokú jednotkovú cenu lieku.

Poznámka

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

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	6
Použité skratky	7
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
2.4. Metodické limitácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	19
3.3. Opis intervencie (B0001)	22
3.4. Registrácia technológie (A0020)	24
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	24
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	24
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	25
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	26
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	28
4.2. Výsledky účinnosti	33
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	37
4.4. Výsledky bezpečnosti	39
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	40
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	43
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	43
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	51
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	56
7.1. Etická analýza	56
7.2. Organizačné aspekty	57
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	57
7.4. Právne aspekty	58
8. Zdroje	59
9. Apendix	63
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	63
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	66
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	66
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	66
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	66

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	28
Tabuľka 3: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ADVOCATE	31
Tabuľka 4: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR	51
Tabuľka 5: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	52

Tabuľka 6: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	53
Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	55

Obrázky

Obrázok 1: Príklady orgán ohrozujúcich/život ohrozujúcich a orgán neohrozujúcich/život neohrozujúcich prejavov u pacientov s AAV.....	19
Obrázok 2: Schéma liečby GPA/MPA podľa EULAR 2022	21
Obrázok 3: Schéma liečby GPA/MPA podľa KDIGO 2024	22
Obrázok 4: Dizajn štúdie ADVOCATE	29
Obrázok 5: Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdiu ADVOCATE	32
Obrázok 6: Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov štúdie ADVOCATE	33
Obrázok 7: Priemerná kumulatívna dávka glukokortikoidov v štúdiu ADVOCATE	35
Obrázok 8: Kaplan-Meierova analýza času do relapsu	36
Obrázok 9: Kvalita života meraná vo štúdiu ADVOCATE dotazníkom EQ-5D-5L.....	37
Obrázok 10: Zhrnutie nežiaducich účinkov pozorovaných v štúdiu ADVOCATE.....	39
Obrázok 11: Štruktúra farmakoekonomického modelu	44
Obrázok 12: Detailná schéma farmakoekonomického modelu s tunelovými stavmi	45

Použité skratky

AAV	ANCA-asociované vaskulitídy
ACR	Americká reumatologická spoločnosť (angl. American College of Rheumatology)
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AESI	Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (angl. AE of special interest)
AIS	Súhrnné skóre zlepšenia (angl. Aggregate Improvement Score)
ANCA	Autoprotilátky proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (angl. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies)
ANG	Angiológ
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced therapy medicinal product)
AVA	Avakopan
AZA	Azatioprín
BSA	Plocha povrchu tela (angl. Body Surface Area)
BVAS	Birminghamský index aktivity vaskulitídy (angl. Birmingham Vasculitis Activity Score)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CPRD	Databáza výskumu klinickej praxe (angl. Clinical Practice Research Datalink)
CWS	Kumulatívne skóre zhoršenia (angl. Cumulative Worsening Score)
CYC	Cyklofosfamid
ČPFS	Česká pneumologicko-ftizeologická spoločnosť
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (angl. Deoxyribonucleic acid)
DR	Držiteľ registrácie
DRG	Diagnosticky súvisiace skupiny (angl. Diagnosis Related Groups)
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
eGFR	Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (angl. Estimated glomerular filtration)
EGPA	Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQol five-dimensions)
ERG	Externá pracovná skupina na hodnotenie dôkazov (angl. External review group)
ESRD	Terminálne štádium zlyhania obličiek (angl. End-Stage Renal Disease)
EÚ	Európska Únia (angl. European Union)
EULAR	Európska aliancia združení pre reumatológiu (angl. European Alliance of Associations for Rheumatology)

EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
GC	Glukokortikoidy
GPA	Granulomatóza s polyangiitídou
GTI	Index glukokortikoidovej toxicity (angl. Glucocorticoid Toxicity Index)
HDP	Hrubý domáci produkt
HLA	Ľudský leukocytový antigén (angl. Human Leukocyte Antigen)
HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
i. v.	Intravenózne podanie
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
KDIGO	Medzinárodná nadácia pre zlepšenie výsledkov pri ochoreniach obličiek (angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes)
MeDRA	Lekársky slovník pre regulačné účely (angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, (angl. Medical Subject Heading)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMF	Mykofenolát Mofetil
MPA	Mikroskopická polyangiitída
MPO	Myeloperoxidáza
MTX	Metotrexát
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCT	Identifikačné číslo klinickej štúdie (angl. National Clinical Trial Number)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NEU	Neurológ
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
p. o.	Perorálne podanie
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PNEU	Pneumológ
PP	Prechodová pravdepodobnosť
PR3	Proteináza 3
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
REU	Reumatológ
RNA	Ribonukleová kyselina (angl. Ribonucleic acid)
RTX	Rituximab
SAE	Závažné nežiaduce udalosti (angl. Serious Adverse Events)
SMC	Škótska komisia pre liečivá (angl. Scottish Medicines Consortium)
SoC	Režim štandardnej liečby (angl. Standard of Care)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
UK	Spojené kráľovstvo (angl. United Kingdom)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VDI	Index poškodenia orgánov spôsobených vaskulitídou (angl. Vasculitis Damage Index)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
Z. z.	Zbierka Zákonov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	01.07.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	22.05.2026
Celkové trvanie hodnotenia	326 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Terézia Zajičková, PhD.
Mgr. Katarína Bratka Gáliková
Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: TZ je prvou autorkou hodnotenia; KBG dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinická odborníčka: MUDr. Elizabeth Záňová, PhD.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zajičková T., Bratka Gáliková K., Grajcarová L.: Liečivo avakopan (Tavneos) v kombinácii s rituximabom alebo cyklofosfamidom na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (GPA) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA). Štandardné hodnotenie lieku číslo L190; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva avakopan (liek Tavneos) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia liečiva avakopan (liek Tavneos)?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva avakopan (liek Tavneos)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatóza s polyangiitídou (GPA, Wegenerova granulomatóza), mikroskopická polyangiitída (MPA) • MKCH-10¹: M31.3 (GPA), M31.7 (MPA) • MeSH²: granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosamidovým režimom indikovaný na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba avakopanom sa môže indikovať v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosamidovým režimom na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou. • Hradená liečba nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: žiadateľ nenavrhuje preskripčné obmedzenie.
Intervencia (Intervention)	
	<p>Avakopan (Tavneos) + štandardná liečba (SoC, z angl. Standard of Care), kde SoC zahŕňa indukčnú fázu liečby imunosupresívami (prevažne CYC alebo RTX) a GC a následnú udržiavaciu fázu liečby pomocou AZA a GC v nízkych dávkach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avakopan (AVA) je selektívny antagonist receptoru ľudského komplementu 5a (C5aR1 alebo CD88) a kompetitívne inhibuje interakciu medzi receptorom C5aR1 a anafylatoxínom C5a. Špecifická a selektívna blokáda C5aR1 AVA má znižovať prozápalové účinky C5a zahŕňajúce aktiváciu, migráciu neutrofilov a adhérenciu k miestam zápalu malých krvných ciev, retrakciu vaskulárnych endoteliálnych buniek a permeabilitu. Odporúčaná dávka je 2 x denne 30 mg perorálne (3 tvrdé kapsuly, každá s obsahom 10 mg). • Cyklofosamid (CYC) patrí do skupiny alkylačných cytostatík a imunosupresív. Ako proliečivo sa v tele premieňa na aktívny

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služí na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<p>fosforamidový yperit s cytotoxickým účinkom. Mechanizmus účinku spočíva v alkylácii deoxyribonukleovej kyseliny (DNA, z angl. Deoxyribonucleic Acid), tvorbe krížových väzieb medzi reťazcami DNA a ribonukleovej kyseliny (RNA, z angl. Ribonucleic Acid), čím má dochádzať k blokovaniu bunkového delenia, najmä u rýchlo sa deliacej populácie buniek, vrátane imunitných. Dávka podľa medzinárodných odporúčaní je 15 mg/kg intravenózne v týždňoch 0, 2, 4, 7, 10 a 13 alebo 2 mg/kg/deň perorálne v priebehu 3 – 6 mesiacov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (RTX) je chimérická anti-CD20 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na B-lymfocyty a aktivuje imunitné efektorové mechanizmy, ktoré sprostredkujú lýzu (deštrukciu) B-buniek. Možné mechanizmy bunkovej lýzy majú zahŕňať cytotoxicitu závislú od komplementu a cytotoxicitu sprostredkovanú bunkami závislú od protilátok. Odporúčaná dávka je 375 mg/m² v dňoch 1, 8, 15 a 22 intravenózne. • Glukokortikoidy (GC) predstavujú syntetické steroidné zlúčeniny odvodené od kortizolu. Majú výrazný protizápalový a imunosupresívny účinok sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidový receptor, čím majú potláčať aktiváciu imunitných buniek a produkciu cytokínov. Štandardná dávka prednizolónu pri liečbe vaskulitíd asociovaných s pozitivitou autoprotilátok proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (AAV, z angl. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis) je 50 – 75 mg denne perorálne v indukčnej fáze, následne sa postupne znižuje s cieľom dosiahnuť 5 mg denne do 4 – 5 mesiacov. • Azatioprín (AZA) je purínový analóg a imunosupresívum, ktoré sa v organizme metabolizuje na 6-merkaptopurín a jeho aktívne metabolity. Predpokladá sa, že inhibíciou syntézy purínov potláča proliferáciu rýchlo sa deliacej populácie buniek, najmä T- a B-lymfocytov, a tým znižuje bunkovú imunitnú odpoveď. Dávkovanie AZA podľa medzinárodných odporúčaní predstavuje 1,5 – 2 mg/kg/deň perorálne po dosiahnutí kompletnej remisie, pričom v udržiavacej liečbe sa odporúča pokračovať minimálne 18 mesiacov s následnou postupnou redukciou dávky.
Komparátor (Comparator)	Samotné podávanie SoC (SoC režim opisujeme vyššie).
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Navodenie remisie • Udržanie remisie • Index glukokortikoidovej toxicity (GTI, z angl. Glucocorticoid Toxicity Index) • Kumulatívna dávka GC • Čas do relapsu ochorenia <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (Study design)	

⁴ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje počítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (EBM, z angl. evidence-based medicine)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>RCTs a metaanalýzy z nich.</p> <p><i>Ak nie sú dostupné, tak:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ekonomické hodnotenie 	<p>Farmakoekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie (DR) ako súčasť žiadosti.
- Klinické postupy vypracované EULAR⁵, KDIGO⁶, ACR⁷ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (NICE⁸, SÚKL⁹, SMC¹⁰, CDA-AMC¹¹).
- Dokumenty poskytnuté DR ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté DR ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL, SMC, CDA-AMC).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [EULAR](#) z angl. European Alliance of Associations for Rheumatology

⁶ [KDIGO](#) z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes

⁷ [ACR](#) z angl. American College of Rheumatology

⁸ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁹ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹⁰ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium

¹¹ [CDA-AMC](#) z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 9.10.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli 16.10.2025 oslovení hlavní odborníci Ministerstva zdravotníctva Slovenskej Republiky (MZ SR) pre angiológiu, nefrológiu, pneumológiu a reumatológiu a krajský odborník MZ SR pre reumatológiu v Bratislave. Od hlavného odborníka pre reumatológiu sme dostali odporúčanie na klinických odborníkov špecializujúcich sa na predmetné ochorenia, ktorých sme dodatočne oslovili. Do hodnotenia sa zapojil jeden z odporúčaných klinických odborníkov. Odborníčka nám odpovedala aj na ciele upresňujúce otázky formou emailu.

Pacientska organizácia Slovenská aliancia zriedkavých ochorení bola kontaktovaná 16.10.2025. Do hodnotenia sa uvedená organizácia nezapojila.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov, pacientskych organizácií a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2, 3]

Granulomatóza s polyangiitídou (GPA, predtým známa ako Wegenerova polyangiitída) a mikroskopická polyangiitída (MPA) patria do skupiny systémových zápalových autoimunitných ochorení ciev (vaskulítid), ktoré postihujú malé a stredne veľké cievy.

GPA a MPA zaraďujeme do skupiny vaskulítid asociovaných s pozitivitou na autoprotilátky proti cytoplazme neutrofilných leukocytov (ANCA, z angl. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody), pričom tieto vaskulitídy súhrne označujeme ako vaskulitídy asociované s ANCA (AAV, z angl. ANCA Associated Vasculitis). AAV sú charakterizované infiltráciou ciev zápalovými bunkami (prevažne neutrofilmi), ktorá vedie k ich nekróze a následnému poškodeniu cieľových orgánov. Klinicky možno rozlíšiť tri základné typy AAV:

- GPA je charakterizovaná tvorbou granulómov, môže postihovať pľúca a obličky, manifestuje sa v oblasti krku, nosa a uší. Prítomná je aj tvorba protilátok proti proteínáze 3 (PR3), enzýmu nachádzajúcemu sa v granulách neutrofilov – označujúce sa ako PR3-ANCA.
- MPA taktiež postihuje pľúca a obličky, ale zvyčajne bez tvorby granulómov. V popredí klinického obrazu býva glomerulonefritída (prítomná hematuria a proteinúria). Zároveň sú pacienti často pozitívni na prítomnosť protilátok proti myeloperoxidáze (MPO) – označujúce sa ako MPO-ANCA. Postihnutie pľúc sa môže prejaviť krvácaním do pľúc a môže sa vyvinúť intersticiálna fibróza.
- Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (EGPA), ktorá je najmenej rozšírená a nie je relevantná z pohľadu tohto hodnotenia.

AAV patria medzi zriedkavé ochorenia, pričom postihujú menej ako 5 ľudí z 10 000 v Európskej únii (GPA 1,6 z 10 000 a MPA 1 z 10 000 zdravých ľudí). GPA sa vyskytuje častejšie v severoeurópskych krajinách, zatiaľ čo MPA má vyššiu prevalenciu v južnej Európe. Rozdelenie výskytu podľa pohlavia je pomerne vyrovnané, s miernou prevahou u mužov. Incidencia ochorenia sa zvyšuje s narastajúcim vekom, pričom najvyššia bola zaznamenaná vo vekovej skupine nad 70 rokov [1, 4, 5]. AAV sa nezvykne vyskytovať u detí [6]. V mnohých prípadoch môže ochorenie pretrvávajúť celý život a je charakterizované striedaním obdobia remisie a relapsov.

Definovaná je aktívna a závažná forma GPA alebo MPA. Medzinárodné odporúčania podľa Európskej aliancie združení pre reumatológiu (EULAR, z angl. European Alliance of Associations for Rheumatology) definujú aktívnu formu ochorenia ako prítomnosť typických znakov, symptómov alebo iných prejavov aktívnej AAV u novodiagnostikovaných pacientov a pacientov s relapsom ochorenia [7]. Stav remisie je opísaný ako absencia typických znakov, symptómov a iných prejavov aktívnej AAV s alebo bez imunosupresívnej terapie. Závažná forma MPA a GPA ochorenia je charakterizovaná ako život/orgán ohrozujúce štádium [8, 9].

Rizikové faktory ochorenia [1, 10, 11, 12, 13]

Príčiny vzniku AAV nie sú zatiaľ dostatočne preskúmané, avšak úlohu zohráva viacero faktorov, vrátane genetických, environmentálnych a medikamentózných. Predpokladá sa, že prítomnosť ANCA protilátok má význam pri vzniku a vývoji ochorenia, vzájomné vzťahy medzi jednotlivými faktormi však nie sú dobre objasnené. Medzi genetické riziká patria rôzne genetické varianty ovplyvňujúce imunitný systém (napr. v oblasti *HLA* génov, mutácie v géne pre *alfa-1* antitrypsín). Environmentálne faktory zahŕňajú infekcie (bakteriálne a vírusové) a expozíciu toxínom či chemikáliám (napr. oxid kremičitý). Niektoré lieky môžu spúšťať alebo zhoršovať ochorenie (napr. hydralazín, sulfasalazín alebo antityreoidálne lieky). Riziko relapsu zvyšuje prítomnosť určitých protilátok (napr. PR3-ANCA), znížená hladina sérového kreatinínu, kratšia doba udržiavacej imunosupresívnej liečby, ako aj postihnutie rôznych orgánov, najmä dýchacích ciest, obličiek a pľúc. Prognóza závisí od rozsahu orgánového postihnutia a odpovede na liečbu.

Závažnosť a symptómy [1, 2, 7, 14]

AAV môže postihovať rôzne orgány a tkanivá, najčastejšie sú však zasiahnuté obličky a respiračný trakt. Vo väčšine prípadov majú pacienti na začiatku ochorenia nešpecifické symptómy: zvýšená teplota, anorexia, strata hmotnosti, bolesť svalov a kĺbov. Ak lézie postihujú oblasť nosa, krku a uší, je prítomná rinosinusitída, kašeľ, dyspnoe a hemoptýza (vykašliavanie krvi). Medzi ďalšie typické príznaky patrí prítomnosť krvi a bielkovín v moči, purpurové kožné lézie a neurologické poruchy. Menej často sa objavujú príznaky v oblasti gastrointestinálneho traktu, srdca a iných životne dôležitých orgánov. Diagnostika je kvôli nešpecifickým symptómom a zriedkavosti ochorenia náročná, pričom u pacientov môže správne stanovenie diagnózy trvať aj viac ako 6 mesiacov.

Aktivita a závažnosť AAV sa hodnotia systémovo na základe viacerých kritérií vrátane klinických príznakov, závažnosti symptómov, orgánového postihnutia a poškodenia spôsobeného ochorením. Na hodnotenie aktivity ochorenia a odpovede na liečbu sa používa Birminghamský index aktivity vaskulitídy (BVAS, z angl. Birmingham Vasculitis Activity Score), ktorý kvantifikuje prítomnosť a závažnosť aktívnych zápalových príznakov v rôznych orgánových systémoch. Ide o kontrolný zoznam 56 položiek z 9 systémov, ktorý zahŕňa celkové príznaky (zvýšená teplota, bolesti kĺbov a pod.) a ďalšie orgánovo-špecifické príznaky (koža, sliznice, uši, nos, hrdlo, kardiovaskulárny systém, gastrointestinálny, renálny a nervový systém). Perzistujúcim symptómom alebo preukázateľnému postihnutiu je priradený 1 bod, novým alebo zhoršeným symptómom sú priradené 2 body. Podľa BVAS je možné rozlíšiť medzi aktívnou fázou ochorenia (lokalizovaná alebo generalizovaná) a remisiou, kedy sú zápalové prejavy minimalizované alebo úplne absentujú. Kompletná remisia zodpovedá 0 bodom, maximálny počet bodov je 68.

Závažnosť ochorenia sa ďalej hodnotí na základe rozsahu a typu postihnutých orgánov, pričom však rozdelenie ochorenia v klinickej praxi na závažné a menej závažné môže byť zavádzajúce. S cieľom predísť nedostatočnej liečbe pacientov s menej závažnou formou, vydala EULAR odporúčania klasifikovať AAV na život/orgán ohrozujúci a neohrozujúci stav. Život ohrozujúce alebo orgán ohrozujúce prejavy, ako sú napríklad glomerulonefritída vedúca k zlyhaniu obličiek, alveolárne krvácanie či závažné neurologické postihnutie, zodpovedajú kritériám závažnej formy AAV. Menej závažné formy sú charakterizované obmedzeným postihnutím, bez prítomnosti bezprostredného ohrozenia životne dôležitých orgánov (Obrázok 1).

Okrem hodnotenia aktivity a závažnosti sa pri monitorovaní ochorenia využíva aj Index poškodenia spôsobeného vaskulitídou (VDI, z angl. Vasculitis Damage Index), ktorý zachytáva trvalé, nezvratné poškodenia vzniknuté v dôsledku ochorenia alebo liečby. VDI je dôležitý pri sledovaní dlhodobých následkov a pomáha pri rozhodovaní o ďalšej liečbe pacientov.

Pacienti s AAV významne čelia zvýšenému riziku mortality, ktoré je spôsobené kombináciou nezvratných zápalových orgánových zmien a nežiaducich účinkov dlhodobej imunosupresívnej liečby vo vysokých dávkach,

najmä glukokortikoidmi. Neliečená AAV má veľmi zlú prognózu – odhaduje sa, že až 80 % neliečených pacientov zomiera v priebehu jedného roka. Súčasná imunomodulačná terapia výrazne zlepšila prognózu, pričom značná časť pacientov dosiahne remisiu. Avšak aj pri adekvátnej liečbe zostáva zvýšené riziko rozvoja závažných komplikácií, ako sú malignity, infekcie a progresia obličkového poškodenia vedúca k zlyhaniu obličiek. Celková miera úmrtnosti pacientov s AAV je 2 až 3-násobne vyššia v porovnaní s bežnou populáciou, pričom významnú úlohu pri mortalite zohrávajú komorbidity, najmä kardiovaskulárne ochorenia, ťažké poškodenie obličiek a infekčné komplikácie [15]. Relaps ochorenia je častým javom, pričom kumulatívna pravdepodobnosť relapsu dosahuje približne 47 % po 5 rokoch od indukcie remisie [14].

V rámci hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Obrázok 1: Príklady orgán ohrozujúcich/život ohrozujúcich a orgán neohrozujúcich/život neohrozujúcich prejavov u pacientov s AAV.

Table 2 Examples of organ/life-threatening and not organ/life-threatening manifestations in patients with AAV	
Examples of potentially organ/life-threatening manifestations*	Examples of manifestations that are not ultimately organ/life-threatening*
Glomerulonephritis	Nasal and paranasal disease without bony involvement (erosion) or cartilage collapse or olfactory dysfunction or deafness
Pulmonary haemorrhage	Skin involvement without ulceration
Meningeal involvement	Myositis (skeletal muscle only)
Central nervous system involvement	Non-cavitating pulmonary nodules
Retro-orbital disease	Episcleritis
Cardiac involvement	
Mesenteric involvement	
Mononeuritis multiplex	

*These are just examples of typical disease manifestations and many other manifestations of AAV exist. Assessment of severity in the individual patient may differ (eg, scleritis can become organ threatening under certain circumstances).
AAV, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764

31

Zdroj: [7]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Pre liečbu AAV sú dostupné odporúčania EULAR z roku 2022 (Obrázok 2) [7] a odporúčania Medzinárodnej nadácie pre zlepšenie výsledkov pri ochoreniach obličiek (KDIGO, z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2024 (Obrázok 3) [16].

Podľa vyššie uvedených odporúčaní je liečba rozdelená na dve fázy. Indukčná fáza má za cieľ navodiť remisiu a následne pacient prechádza na udržiavaciu liečbu s cieľom udržania stavu remisie.

Indukčná fáza – liečba je rôzna v závislosti od formy AAV z pohľadu ohrozenia života/orgánov:

- Život alebo orgány ohrozujúce formy AAV:
 - Odporúča sa **rituximab (RTX) alebo cyklofosamid (CYC)** v kombinácii s **glukokortikoidmi (GC)**. U novodiagnostikovaných pacientov je RTX v rámci účinnosti non-inferiorný voči CYC, má lepší bezpečnostný profil a je vhodnejší pre pacientov v reprodukčnom veku. Pri relapsoch je preferovaný RTX u pacientov predtým liečených CYC a tých v reprodukčnom veku.
 - Ak sú RTX/CYC kontraindikované, možno použiť **mykofenolát mofetil (MMF)** v kombinácii s GC.
 - Liečba GC začína dávkou 50 – 75 mg prednizolónu denne, ktorá sa počas 4 – 5 mesiacov znižuje na 5 mg denne.
- Život alebo orgány neohrozujúce formy AAV:
 - Preferovaný je **RTX + GC**, alternatívne **MMF** alebo **metotrexát (MTX)** pri kontraindikácii RTX. Tieto alternatívy sa však neodporúčajú používať rutinne. CYC sa neodporúča ako liek prvej voľby kvôli riziku dlhodobých komplikácií; má sa zväziť len ak iné možnosti zlyhajú. V menej závažných prípadoch sa používajú nižšie dávky glukokortikoidov, pričom ich postupné znižovanie (z angl. tapering) je taktiež odporúčané.

Dĺžka indukčnej terapie: liečba je podávaná do navodenia remisie (štandardne 3 – 6 mesiacov¹²) [17].

V prípade pacientov s aktívnou glomerulonefritídou je možné zvážiť plazmaferézu ako doplnok k štandardnej terapii. U pacientov s výrazne zníženými alebo rýchlo klesajúcimi hodnotami glomerulárnej filtrácie je možné použiť kombináciu RTX + CYC s glukokortikoidmi. Taktiež je v odporúčaníach EULAR (2022) uvedená možnosť profylaktickej liečby vo forme trimetoprim-sulfametoxazolu, ktorá je zameraná na prevenciu vzniku infekcií (*Pneumocystis jirovecii*) a mala by byť podávaná 3 – 6 mesiacov po poslednej dávke CYC alebo RTX [7].

Udržiavacia fáza:

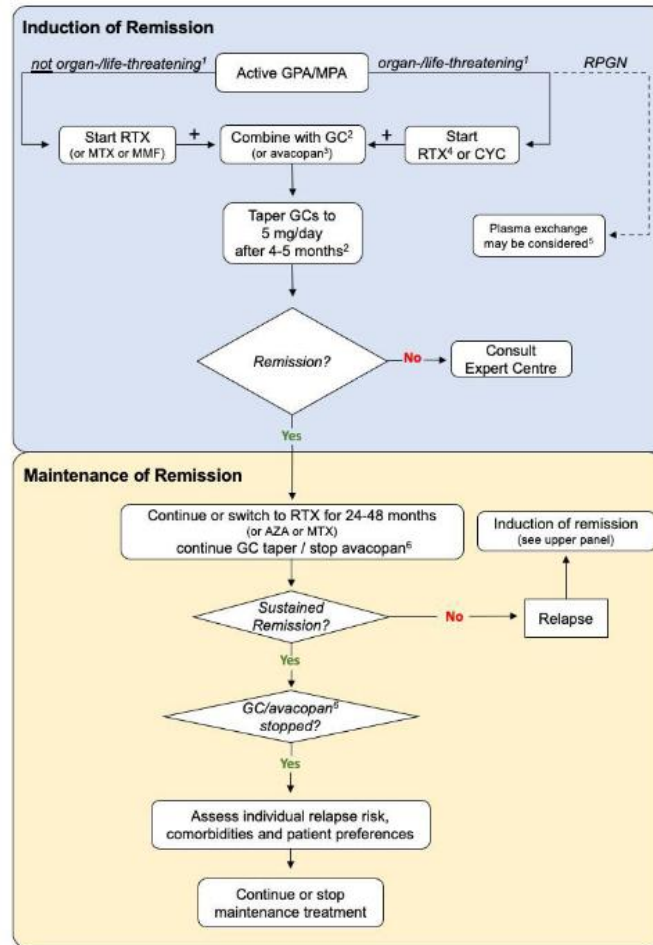
- **RTX** je preferovaný ako udržiavacia liečba po dosiahnutí remisie vzhľadom na vyššiu účinnosť.
- Alternatívy v prípade kontraindikácie RTX môžu byť:
 - **Azatioprin (AZA)** – je odporúčané postupné znižovanie dávky po znížení dávok GC v rámci udržiavacej fázy,
 - **MTX** – najmä ak bol použitý už v indukčnej fáze alebo pacienti netolerujú AZA, avšak nie je odporúčaný u pacientov so zníženou funkciou obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)
 - **MMF** – len pri neznášanlivosti alebo kontraindikácii vyššie uvedených liečiv (má vyššie riziko relapsu),
 - **Leflunomid** – sa môže použiť pri liečbe GPA, ak pacient netoleruje iné lieky.
- **GC** v nízkych dávkach môžu byť súčasťou liečby, ale ich použitie by malo byť individuálne posúdené vzhľadom na stav pacienta, priebeh ochorenia a možné nežiadúce účinky.

Dĺžka udržiavacej terapie: 24 – 48 mesiacov po indukčnej fáze. Dlhšia liečba je spojená s nižším výskytom relapsov a mala by byť zvážená u pacientov po relapsoch alebo s vyšším rizikom relapsov, avšak s ohľadom na riziká pokračujúcej imunosupresie.

Avakopan (AVA) je odporúčaný v kombinácii s RTX alebo CYC režimom ako liečba najmä u pacientov s vysokým rizikom vedľajších účinkov GC alebo pri rýchlo progredujúcej glomerulonefritíde. Má znižovať potrebu glukokortikoidov. Podávanie dlhšie ako 1 rok sa podľa odporúčaní neodporúča pre nedostatok klinických dát. Odporúčania nešpecifikujú, či má byť podávanie AVA obmedzené výhradne na indukčnú fázu liečby.

¹² Indukčná fáza je podľa medzinárodných odporúčaní definovaná časom do dosiahnutia remisie (typicky 3 – 6 mesiacov), nie dĺžkou podávania indukčnej liečby (napr. RTX je v rámci indukčnej liečby aplikovaný ako krátka indukčná kúra v priebehu prvých 4 týždňov).

Obrázok 2: Schéma liečby GPA/MPA podľa EULAR 2022



Zdroj: [7]

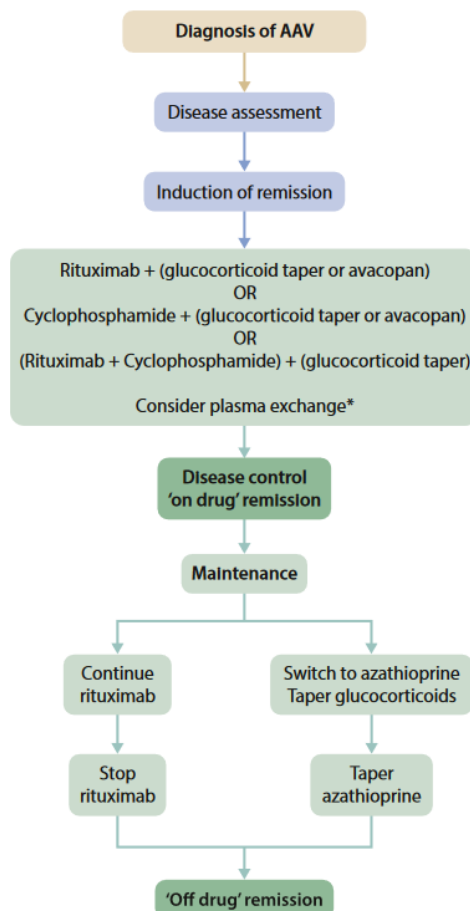


Figure 6 | Practical treatment regimen for AAV. *Please see Practice Point 9.3.1.9 for details. AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody.

Zdroj: [16]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie sú vypracované národné štandardné postupy pre liečbu AAV [18].

Na základe dostupných publikácií predpokladáme, že pacienti na Slovensku sú liečení na základe medzinárodných odporúčaní [7, 16].

Odborná publikácia Tobiáš a kol. (2020) opisuje prípad pacienta 35-ročného pacienta s diagnózou MPA, v ktorom autori pri liečbe pacienta postupovali podľa odporúčaní EULAR. Nakoľko mal pacient život ohrozujúci stav, bola mu podávaná kombinovaná liečba prednizónu a cyklofosfamidu a po dosiahnutí remisie bola zmenená na azatioprín s postupne znižujúcou sa dávkou prednizónu [19].

Bánska (2022) v časopise Interná medicína uvádza, že ľahké formy AAV možno liečiť prednizónom. Pri postihnutí srdca, obličiek a tráviaceho traktu je potrebné k liečbe pridať aj cyklofosfamid, prípadne metotrexát alebo azatioprín [20].

3.3. Opis intervencie (B0001)

Avakopan + režim štandardnej liečby SoC (z angl. Standard of Care)

Hodnotenou intervenciou je prídavná liečba avakopanom k SoC. SoC zahŕňa indukčnú fázu liečby pozostávajúcu z imunosupresív pre liečbu život alebo orgány ohrozujúce formy AAV (prevažne CYC alebo RTX), ktorá je nasledovaná udržiavacou fázou liečby pomocou AZA. GC je možné podávať počas indukčnej aj udržiavacej fázy liečby, ak sú klinicky indikované.

Avakopan (AVA)

AVA (liek Tavneos) patrí do skupiny malomolekulových inhibítorov komplementového systému a má pôsobiť ako selektívny antagonist receptoru C5a. Predpokladá sa, že AVA inhibuje väzbu anafylatoxínu C5a na jeho povrchový receptor na neutrofiloch. Týmto spôsobom by mal AVA potláčať ich aktiváciu a migráciu do tkanív s prítomným zápalom a tak zmierňovať zápalové poškodenie ciev a orgánov [27].

Odporúčaná dávka AVA je dvakrát denne 3 kapsuly o sile 10 mg, pričom kapsuly sa užívajú perorálne ráno a večer [27]. Držiteľ registrácie (DR) vo farmakoekonomickom rozbere uvádza dávkovanie AVA v súlade so súhrnom charakteristickým vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics).

SoC

Indukčný režim CYC + GC [21]:

- **CYC** je cytotoxické a imunosupresívne liečivo, ktoré po metabolickej aktivácii v pečeni vytvára aktívne zlúčeniny. Tie následne alkylujú DNA a tým narúšajú delenie a prežitie rýchlo sa deliacich bunkových populácií. Pri AAV sa podáva najčastejšie intravenózne vo forme pulzov – obvyklá dávka je 15 mg/kg každé 2 – 3 týždne počas indukčnej fázy liečby, pričom dávkovanie sa upravuje podľa veku pacienta, renálnej funkcie a počtu leukocytov. Alternatívne sa môže podávať aj perorálne v dávke 1,5 – 2 mg/kg denne, pričom dávkovanie oboch foriem je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. CYC nemá stanovené indikačné obmedzenie (IO), podľa SPC je indikovaný (okrem iného) na liečbu systémových vaskulitíd [22]. V súčasnosti je plne hrađený z verejného zdravotného poistenia (VZP), avšak iba vo forme prášku na injekčný roztok pre intravenózne podanie.
- **GC** (napr. prednizolón) patria medzi základné terapeutické prostriedky používané pri indukcii remisie AAV. Vyznačujú sa silným protizápalovým a imunosupresívnym účinkom prostredníctvom naviazania sa na glukokortikoidový receptor v cytoplazme cieľových buniek. Potláčajú aktiváciu a migráciu imunitných buniek, ako aj produkciu prozápalových cytokínov, čím rýchlo tlmia poškodenie tkanív sprostredkované imunitnými bunkami. Štandardná úvodná dávka prednizolónu býva 50 – 75 mg denne perorálne vo forme tabliet, pričom dávka sa postupne znižuje počas nasledujúcich týždňov až mesiacov v závislosti od klinickej odpovede pacienta. V rámci odporúčanej schémy znižovania GC je cieľom dosiahnuť dávku približne 5 mg prednizolónu denne do 4 – 5 mesiacov od začatia liečby. V prípade pacientov s veľmi závažným stavom (napr. renálne postihnutie, alveolárne krvácanie) je možné zvážiť podávanie intravenózneho metylprednizolónu v kumulatívnej dávke 1 – 3 g na začiatku liečby [7, 16].

Indukčný režim RTX + GC [23]:

- **RTX** je chimérna monoklonálna protilátka proti antigénu CD20 na povrchu B-lymfocytov, ktorá vedie k zníženiu ich počtu prostredníctvom narušenia membrány a indukcie apoptózy. RTX je hrađený na základe IO po indikácii reumatológom v indukčnej liečbe GPA/MPA iba v prípade relapsu po liečbe CYC alebo u pacientov, u ktorých bola liečba CYC kontraindikovaná, či bola prerušená z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov, vrátane nedostatku účinnosti. Dávkovanie RTX na indukciu remisie je 375 mg/m², pričom sa RTX podáva intravenóznou infúziou raz týždenne počas 4 týždňov [7, 23].
- **GC** opíšeme v rámci režimu CYC + GC vyššie v texte.

Udržiavací režim AZA + GC [16]:

- **AZA** je purínový analóg a imunosupresívum, ktoré sa v organizme metabolizuje na 6-merkaptopurín a jeho aktívne metabolity. Predpokladá sa, že inhibíciou syntézy purínov potláča proliferáciu rýchlo sa deliacej populácie buniek, najmä T- a B-lymfocytov, a tým znižuje bunkovú imunitnú odpoveď. V rámci liečby AAV sa používa v udržiavacej fáze s cieľom zachovať remisiu u pacienta. Podanie AZA v prípade liečby AAV je možné na základe osobitného skupinového povolenia MZ SR liekov s obsahom AZA v neschválenej indikácii. Platnosť aktuálne platného povolenia je od 6.10.2025 do 31.3.2026 [24]. Úhradu liekov s obsahom AZA v predmetnej indikácii predpokladáme na základe údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov (účet poistenca) prostredníctvom osobitných úhrad [30]. Medzinárodné odporúčania uvádzajú dávku AZA 1,5 – 2 mg/kg/deň perorálne vo forme filmom obalených tabliet, pričom liečba sa odporúča pokračovať minimálne 18 mesiacov s následnou postupnou redukciou dávky až na približne 1 mg/kg/deň a ďalším pomalým znižovaním o 25 mg každé 3 mesiace podľa stability ochorenia [16].

- GC opisujeme v rámci režimu CYC + GC vyššie v texte.

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Tavneos má status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [25].

Indikácia podľa SPC:

Tavneos je v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosfamidovým režimom indikovaný na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou [25].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V požadovanej indikácii DR doteraz o úhradu na Slovensku nežiadal a podľa DR liek Tavneos v tejto indikácii nie je hrađený osobitným spôsobom úhrady (tzv. „výnimkový režim“) [1].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za balenie lieku Tavneos 180 x 10 mg (tvrdé kapsuly p. o.) pre túto indikáciu vo výške 5 692,78 €. DR žiada plnú úhradu zdravotnej poisťovne (spôsob úhrady I). DR nenavrhuje zľavu voči očakávanej oficiálnej úhrade v zozname kategorizovaných liekov (ZKL).

Európska komisia pridelila lieku Tavneos status orphan, avšak liek nespĺňa ďalšie podmienky pre uplatnenie výnimky zo splnenia podmienok nákladovej efektívnosti podľa ustanovenia § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba avakopanom sa môže indikovať v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosfamidovým režimom na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou.

Hradená liečba nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: žiadateľ nenavrhuje žiadne preskripčné obmedzenie“

Navrhované indikačné obmedzenie (IO) je v súlade s terapeutickou indikáciou uvedenou v SPC lieku Tavneos.

Neidentifikovali sme použitie lieku Tavneos nad rámec SPC (off-label)¹³.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Navrhované IO je v súlade s terapeutickou indikáciou uvedenou v SPC.

Navrhujeme zvážiť doplnenie IO o:

- Definíciu závažnej formy ochorenia ako život alebo orgán ohrozujúceho ochorenia:
 - Nešpecifikovanie pojmu „závažná forma ochorenia“ v IO predstavuje interpretačné riziko a môže v klinickej praxi viesť k použitiu lieku mimo populácie, v rámci ktorej NIHO zhodnotil nákladovú efektívnosť lieku Tavneos. Klinický dôkaz predložený DR o účinnosti lieku Tavneos bol predložený pre populáciu pacientov so život alebo orgán ohrozujúcou formou ochorenia (inklúzne kritéria klinickej štúdie ADVOCATE [33] zahŕňajú pacientov vhodných na indukčnú liečbu CYC alebo RTX, pričom tento profil pacientov podľa medzinárodných odporúčaní nepriamo zodpovedá život/orgán ohrozujúcej forme ochorenia).
 - Medzinárodné odporúčania EULAR sa odkláňajú od používania termínov „závažná/nezávažná forma“, nakoľko sú tieto termíny variabilne definované, čo môže viesť k nejednoznačnému klinickému rozhodovaniu, a naopak preferujú používanie klasifikácie ochorenia podľa prítomnosti orgán alebo život ohrozujúcich prejavov (napr. alveolárne krvácanie, glomerulonefritída a pod.) [7].

¹³ Oslovená odborníčka uviedla, že AVA je používaný nad rámec SPC pri liečbe horných dýchacích ciest, pľúc a obličiek v súvislosti s AAV. Uvedené klinické prejavy považujeme za symptómy AAV, preto toto použitie nepovažujeme za off-label terapiu.

- Podľa medzinárodných odporúčaní Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR, z angl. American College of Rheumatology) je možné považovať za závažné ochorenie AAV formy s ohrozením života alebo orgánov [26], pričom toto vyjadrenie uvádza aj samotný DR na jeho oficiálnej webovej stránke [31].
- Podmienku ukončenia liečby AVA po 52. týždni:
 - Ukončenie liečby AVA po 52 týždňoch je v súlade s hodnotiacou správou Státního ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) [3] a medzinárodnými odporúčaniami, ktoré odporúčajú dĺžku liečby na maximálne 52 týždňov z dôvodu nedostatku klinických dát za týmto časovým horizontom [7]. Dĺžku liečby diskutujeme podrobnejšie v časti 3.7 a 4.5.1. (externá validita).
 - DR zároveň v rámci FEM modeluje maximálnu dĺžku liečby AVA v trvaní 52 týždňov (časť 5.1.1) – nákladovo efektívna úhrada podľa NIHO vychádza z uvedeného predpokladu o trvaní liečby.

Navrhujeme zvážiť zavedenie preskripčného obmedzenia, resp. obmedziť úhradu len pri indikovaní liečby v špecializovaných pracoviskách, nakoľko ide o špecifické a raritné (z angl. orphan) ochorenie. Oslovená odborníčka za relevantné špecializácie označila: nefrológ (NEF), reumatológ (REU), pneumológ (PNEU), otorinolaryngológ (ORL), za relevantnú špecializáciu považujeme aj angiológ (ANG). Posúdenie relevantných špecializácií ponechávame na kompetencii MZ SR.

Navrhujeme zvážiť, aby liečba liekom Tavneos podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne vzhľadom na vysokú jednotkovú cenu lieku.

Formuláciu IO, ktorú odporúčame na zváženie, uvádzame nižšie (pridaný a zmenený text vyznačený tučným písmom):

„Hradená liečba avakopanom sa môže indikovať v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosamidovým režimom na liečbu dospelých pacientov so závažnou (**t. j. život/orgán ohrozujúcou**), aktívnou granulomatózou s polyangiitídou alebo mikroskopickou polyangiitídou.

Liečba avakopanom nemá presiahnuť trvanie 52 týždňov od jej iniciácie.

Hradená liečba **nepodlieha** predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Preskripčné obmedzenie: odporúčame doplniť preskripčné obmedzenie, resp. zvážiť obmedziť úhradu len pri indikovaní liečby v špecializovaných pracoviskách.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Vzhľadom na charakter AVA ako prídavného liečiva k SoC je podľa názoru NIHO komparačným režimom samotné podávanie SoC, ktoré zahŕňa indukčnú fázu liečby imunosupresívami (prevažne CYC alebo RTX) a GC, pričom indukčná fáza liečby je nasledovaná udržiavacou fázou pomocou AZA a GC.

DR vo FER definuje komparátory rôzne. V PICO tabuľke DR považuje za relevantný komparátor SoC pozostávajúci z indukčnej aj udržiavacej fázy, t. j. z GC v kombinácii s CYC/RTX s následnou udržiavacou liečbou AZA. V kapitole 3.9 FER DR ako komparátory uvádza len indukčné režimy CYC/RTX + GC. Napriek uvedenej diskrepancii považujeme za komparačný režim podľa DR GC v kombinácii s CYC/RTX s následnou udržiavacou liečbou AZA a GC, čo je v súlade s voľbou komparátorov podľa NIHO. Voľbu komparátora podľa DR sme identifikovali na základe dodatočnej komunikácie s DR, ktorú diskutujeme nižšie v rámci časti Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov.

Liečebné fázy v rámci SoC bližšie opisujeme v časti 3.3.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Liek Tavneos sa podľa indikácie v SPC podáva v kombinácii s režimami imunosupresívnej liečby CYC alebo RTX, ktoré sa podávajú v rámci indukčnej fázy na liečbu aktívnej formy ochorenia. V SPC nie je jasne špecifikované, či liečba AVA má pretrvávajúť len počas indukčnej fázy liečby CYC alebo RTX (t. j. či sa má ukončiť súčasne s prechodom na udržiavaciu fázu) [27]. Na druhú stranu medzinárodné odporúčania

uvádzajú podávanie AVA v max. dĺžke 52 týždňov, pričom podávanie je podľa odporúčaní možné aj v rámci udržiavacej liečby. S cieľom identifikovať zamýšľané použitie AVA v klinickej praxi sme formou emailovej komunikácie kontaktovali DR (časť 9.5). DR uviedol, že podávanie AVA je podľa medzinárodných odporúčaní EULAR (Obrázok 2) a Českej pneumologicko-ftizeologickej spoločnosti (ČPFS) [28] odporúčané ako v indukčnej tak aj udržiavacej fáze liečby. Zároveň však DR potvrdil, že AVA má byť podľa IO podávaný pacientom s aktívnou formou, t. j. pacientom, ktorých stav si vyžaduje indukčnú liečbu. Hoci vyjadrenie DR považujeme za rozporuplné, usudzujeme, že prídavná liečba AVA nie je obmedzená výhradne na indukčnú fázu liečby, ale možno s ňou pokračovať aj počas udržiavacej liečby v prípade, ak indukčná liečba zahŕňala RTX alebo CYC. Podávanie AVA počas udržiavacej fázy liečby bolo potvrdené aj odborníčkou oslovenou NIHO. Za komparačný režim preto považujeme režim pozostávajúci z indukčnej liečby, ktorá je nasledovaná udržiavacou liečbou, nakoľko predpokladáme, že AVA bude podávaný aj v rámci udržiavacej liečby.

- V zahraničných hodnotenia NICE a SÚKL bol ako komparátor zvolený režim SoC (CYC/RTX + GC) v rámci indukčnej fázy liečby nasledovaný udržiavacou fázou (AZA/RTX + GC) [29, 3]. NICE uviedol, že nakoľko je podávanie záchranných GC prítomné v oboch ramenách, t. j. AVA nebude v úplnej miere nahrádzať GC, ale len potenciálne znižovať ich spotrebu, použitie GC by malo byť explicitne uvedené ako súčasť intervenčného režimu [29, str. 332].
- Zloženie indukčnej fázy liečby v klinickej praxi sme identifikovali na základe nasledujúcich skutočností:
 - Oslovená klinická odborníčka uviedla, že v súčasnosti liečba AAV na Slovensku prebieha v súlade s medzinárodnými odporúčaniami a pri závažných formách je podávaný pacientom CYC + GC, resp. RTX + GC pri nedostatočnom efekte liečby. Oslovená odborníčka tak potvrdila zloženie indukčnej fázy komparačného režimu v klinickej praxi na Slovensku.
 - Údaje NCZI naznačujú vysokú spotrebu RTX a CYC v rámci liečby AAV. Z údajov nie je možné určiť presné zastúpenie RTX v rámci jednotlivých fáz liečby, predpokladáme však (vzhľadom na IO, kedy je RTX hradený až po zlyhaní na CYC) dostatočné zastúpenie RTX v rámci indukčnej liečby [30].
- Liečebný režim AZA v rámci udržiavacej fázy je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami KDIGO [16] a ČPFS [28], ktoré uvádzajú liečebný režim AZA spolu s nízkymi dávkami GC ako vhodnú možnosť udržania remisie u pacientov. V klinickej praxi na Slovensku nepredpokladáme významné zastúpenie iných liečiv ako AZA v rámci udržiavacej liečby – dôvody diskutujeme v nasledujúcej kapitole 3.8.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za súčasť komparačného režimu:

- **samotnú indukčnú liečbu CYC/RTX + GC (bez následnej udržiavacej liečby),**
- **indukčnú liečbu CYC/RTX + GC v kombinácii s následnou udržiavacou liečbou inou ako AZA,**
- **liečivá podávané v indukčnej fáze pri život/orgán neohrožujúcich stavoch,**
- **samotné podávanie GC.**

Samotnú indukčnú liečbu CYC/RTX + GC (bez následnej udržiavacej liečby) nepovažujeme za súčasť komparačného režimu, nakoľko sme na základe medzinárodných odporúčaní a vyjadrenia oslovenej odborníčky identifikovali, že AVA sa ako prídavná add-on liečba bude podávať aj počas udržiavacej liečby. Teda nahradzaným režimom nebude len indukčná liečba RTX/CYC + GC, ale indukčná liečba RTX/CYC + GC nasledovaná udržiavacou liečbou. Zámer podávania AVA aj v rámci udržiavacej liečby bol potvrdený aj DR.

Indukčnú liečbu CYC/RTX + GC v kombinácii s následnou liečbou inou ako AZA nepovažujeme za súčasť komparačného SoC režimu, nakoľko nedisponujeme dátami, ktoré by naznačovali relevantné zastúpenie iných liečiv (RTX, MMF alebo MTX) v rámci udržiavacej liečby.

- **RTX** je na základe IO na Slovensku hradený iba v rámci indukcie remisie (po zlyhaní na CYC, pri nežiaducich účinkoch na CYC, pri kontraindikácii na CYC), nie však na udržanie remisie [50].
- **MMF** nemá v udržiavacej liečbe dostatočné zastúpenie, podľa údajov NCZI je jeho využitie v celkovej populácii pacientov s MPA a GPA nízke. MMF môže byť indikovaný v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby. Údaje NCZI neumožňujú rozlíšiť použitie MMF podľa jednotlivých liečebných fáz. Predpokladáme, že v podskupine pacientov so závažnou formou AAV, u ktorých sa zároveň podával MMF v udržiavacej fáze, je jeho zastúpenie ešte nižšie [30].

- **MTX** nemá v udržiavacej liečbe v populácii relevantnej z pohľadu požadovaného IO dostatočné zastúpenie, nakoľko medzinárodné odporúčania uvádzajú použitie MTX v prípade orgán/život neohrožujúcich stavov pacienta [16]. Údaje NCZI neumožňujú rozlíšiť použitie MTX podľa jednotlivých liečebných fáz a závažnosti stavu pacienta. Predpokladáme, že v podskupine pacientov so závažnou formou AAV, u ktorých by sa podával MTX v udržiavacej fáze, je jeho zastúpenie nízke [30].

Liečivá podávané v indukčnej fáze pri život/orgán neohrožujúcich stavoch nepovažujeme za relevantnú súčasť komparačného SoC režimu, nakoľko IO stanovuje použitie AVA u pacientov so závažnou formou AAV, pričom závažnú formu si interpretujeme ako život/orgán ohrozujúcu – na základe dostupných zdrojov [8, 9, 31] je možné pod pojmom „závažná forma“ chápať stav pacienta ako „život/orgán ohrozujúci“. SPC neuvádza možnosť súbežného podávania AVA s MTF alebo MMF v rámci indukčnej liečby život/orgán neohrožujúcich stavov [27].

Samotné podávanie GC nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko AVA nebude v klinickej praxi nahrádzať podávanie GC. V klinickej praxi aj ďalej predpokladáme podávanie GC z nasledujúcich dôvodov:

- SPC lieku Taveos umožňuje súbežné podávanie AVA a GC, ktoré sú klinicky indikované [27].
- NICE taktiež uviedol ako relevantný komparátor SoC v zložení (RTX/CYC + GC v indukčnej fáze a AZA/RTX + GC v udržiavacej fáze), nie samotné podávanie GC, nakoľko AVA predstavuje aditívnu liečbu a nemá bezprostredne nahrádzať podávanie GC v rámci liečby [32].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	Názov	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02994927	ADVOCATE	AVA + SoC [#]	PLA + SoC	166:164	ukončená

SoC = režim štandardnej liečby (indukčná fáza: CYC/RTX + GC*; udržiavacia fáza: AZA + GC**),

PLA = placebo

GC* v ramene intervencie predstavovali iba záchranné GC, v ramene komparátora išlo o GC podávané na základe dávkovacej schémy indukčnej liečby a záchranné GC

GC** v oboch ramenách boli podávané v rámci udržiavacej liečby iba záchranné GC

[#] účastníci v ramene AVA dostávali placebo za nezáchranné GC

Zdroj: [33]

4.1.1 Základná charakteristika

Štúdia ADVOCATE (Jayne, David R.W. et al., 2021) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III. Cieľom štúdie ADVOCATE bolo zistiť, či AVA (liek Tavneos) umožňuje poskytnutie účinnej liečby pacientom s vaskulitídou spojenou s ANCA pri súbežnom znížení používania glukokortikoidov bez ohrozenia bezpečnosti alebo účinnosti. Primárnymi ukazovateľmi v štúdiu boli navodenie a udržanie stavu remisie. Klinická štúdia bola dizajnovaná na preukázanie non-inferiority a následne superiority AVA voči komparatívne ramenu v oboch primárnych ukazovateľoch.

Pacienti boli v rámci zachovania rovnováhy naprieč jednotlivými liečebnými ramenami stratifikovaní na základe viacerých faktorov a to: zvolený typ imunosupresívnej indukčnej liečby (i. v. RTX, p. o. CYC, i. v. CYC), typ prítomných protilátok počas diagnózy (PR3-protilátky, MPO-protilátky) a podľa stavu ochorenia (novo-diagnostikovaní pacienti a pacienti s relapsom).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do dvoch ramien:

- Skupina s AVA (N = 166): pacienti dostávali 30 mg AVA dvakrát denne počas 52 týždňov s postupným znižovaním dávkovacieho režimu placebo zodpovedajúceho prednizónu počas 20 týždňov.
- Skupina s komparátorom (N = 164): pacienti dostávali placebo zodpovedajúce AVA dvakrát denne počas 52 týždňov a prednizón, ktorý bol postupne znižovaný z dávky 60 mg/deň (resp. 45 mg/deň u pacientov s hmotnosťou < 50 kg) na 0 počas 20 týždňov.

Všetci pacienti dostávali jeden z troch imunosupresívnych režimov v rámci indukcie:

- CYC i. v. 15 mg/kg (max. 1,2 g/kg) v prvý deň štúdie a následne v 2., 4., 7., 10. a 13. týždni;

- CYC p. o. 2 mg/kg denne (max 200 mg denne) počas 14 týždňov;
- RTX i. v. 375 mg/m² týždenne počas 4 týždňov. Pred podaním prvej infúzie RTX bol pacientom podaný metylprednizolóm v dávke 100 mg alebo jeho ekvivalent. Pre druhú, tretiu a štvrtú infúziu RTX bola povolená premedikácia glukokortikoidmi a každé podanie bolo zaznamenané.

Po indukčnej fáze nasledovala udržiavacia fáza:

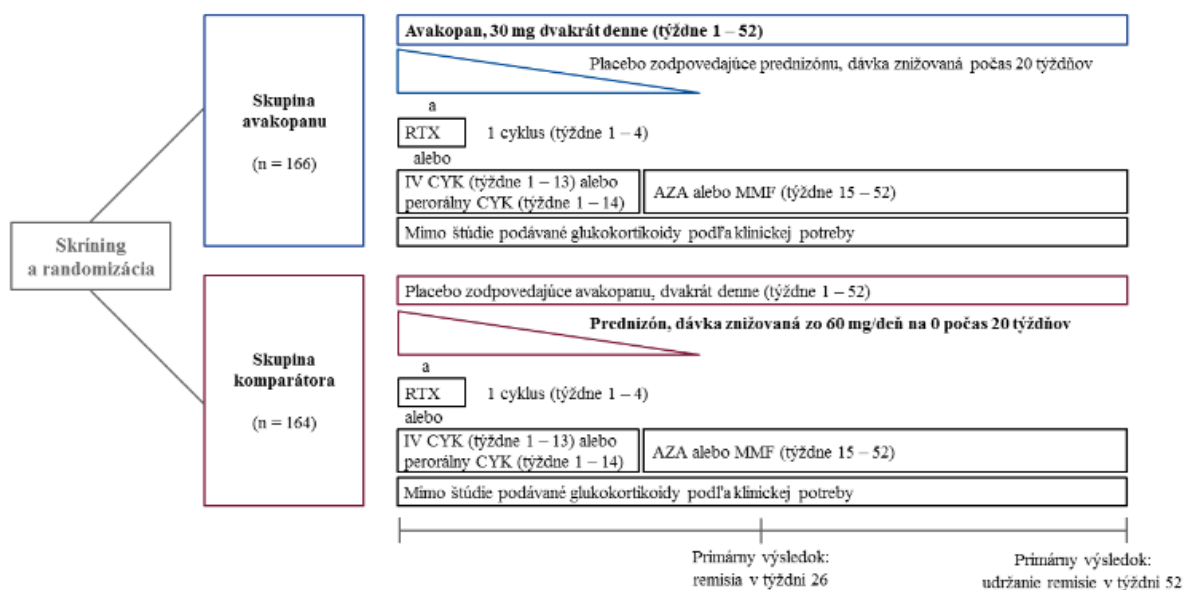
- Od 15. týždňa bol CYC zmenený na udržiavaciu liečbu – perorálne podávaný AZA v dávke 2 mg/kg denne. V prípade kontraindikácie alebo zníženej tolerancie AZA mohol byť pacientom podávaný MMF v dávke 2 g/denne.
- Pacienti, ktorým bol podaný RTX v indukčnej fáze počas prvých 4. týždňov štúdie ďalej nepokračovali v medikácii v rámci udržiavacej fázy.

Všetci pacienti absolvovali aj profylaktickú liečbu voči infekcii *Pneumocystis jirovecii* (sulfametoxazol 400 mg a trimetoprim 80 mg denne alebo sulfametoxazol 800 mg a trimetoprim 160 mg každý druhý deň).

Podávanie GC mimo dávkovacej schémy štúdie, ak sa nevyskytla klinická indikácia výslovne si vyžadujúca použitie GC, sa muselo počas štúdie čo najviac obmedziť. Pri zlyhávaní nadobličiek bol povolený prednizón v max. dávke 10 mg/deň. Pri relapse alebo zhoršení ochorenia mohli pacienti dostať záchrannú liečbu vo forme intravenózných (0,5 – 1 g/deň, 3 dni) a/alebo perorálnych GC podľa stavu, pričom menšie zhoršenie mohlo byť liečené perorálnou pulzovou liečbou do 2 týždňov s max. dávkou 20 mg [34, 35].

Sponzorom štúdie bola spoločnosť ChemoCentryx. Schéma štúdie ADVOCATE je uvedená nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Dizajn štúdie ADVOCATE



AZA = azatioprín, CYK = cyklofosfamid, IV = intravenózne, MMF = metofil-mykofenolát, RTX = rituximab

Zdroj: [1]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival) nebolo v štúdií ADVOCATE sledované.

Morbidity

Navodenie remisie

Navodenie stavu remisie je definované ako BVAS skóre rovné 0 (žiadna aktívna manifestácia vaskulitídy) bez užívania glukokortikoidov počas 4 týždňov pred hodnotením. Dosiachnutie remisie bolo hodnotené v 26. týždni ako podiel pacientov, ktorí dosiahli remisiu.

Udržanie remisie

Udržanie remisie možno charakterizovať ako dlhodobú kontrolu ochorenia bez návratu symptómov a bez potreby užívania kortikosteroidov. Pacient v tomto prípade dosiahne remisiu v 26. týždni a nezaznamená relaps až do 52. týždňa, t. j. udrží si hodnotu BVAS = 0 v období medzi 26. až 52. týždňom. Podmienkou pre splnenie ukazovateľa je zároveň neužívanie glukokortikoidov počas posledných 4 týždňov pred 52. týždňom. Udržanie remisie bolo hodnotené v 52. týždni ako podiel pacientov, ktorí si udržali remisiu.

Index glukokortikoidovej toxicity

Toxicitu navodenú GC možno hodnotiť pomocou Indexu glukokortikoidovej toxicity (GTI, z angl. Glucocorticoid Toxicity Index), ktorý kvantifikuje mieru ich nežiaducich účinkov na základe klinických parametrov (napr. prírastok hmotnosti, hypertenzia, poruchy metabolizmu glukózy, osteoporóza či psychické symptómy). GTI pozostáva z dvoch samostatných komponentov – kumulatívne skóre zhoršenia (CWS, z angl. Cumulative Worsening Score) a súhrnné skóre zlepšenia (AIS, z angl. Aggregate Improvement Score). CWS kvantifikuje akumulované zhoršenie alebo progresiu glukokortikoidovej toxicity počas sledovaného obdobia, pričom reflektuje kumulatívny nárast závažnosti jednotlivých nežiaducich účinkov. Hodnoty CWS sa pohybujú v rozsahu 0 až 410, pričom vyššie skóre odráža väčšiu závažnosť toxicity GC. AIS vyjadruje celkovú zmenu toxicity medzi dvoma časovými bodmi, zahŕňajúc nielen vznik nových, ale aj ústup, či zlepšenie predošlých prejavov toxicity. AIS sa pohybuje v rozmedzí -317 – 410, pričom vyššie skóre naznačuje vyššiu závažnosť toxických účinkov. GTI bolo v štúdiu ADVOCATE hodnotené v 13. a 26. týždni [36].

Kumulatívna dávka GC

Kumulatívna dávka GC predstavovala celkové množstvo GC, ktoré pacient dostal v rámci liečby (GC podávané podľa dávkovacej schémy aj záchranné GC). Tento ukazovateľ nebol vopred definovaný v rámci protokolu štúdie a bol reportovaný post hoc v klinickej štúdiu ADVOCATE.

Čas do relapsu ochorenia

Relaps bol definovaný ako zhoršenie ochorenia po predchádzajúcom dosiahnutí remisie (BVAS = 0 v 26. týždni), ktoré zahŕňalo:

- výskyt ≥ 1 významného bodu v BVAS, alebo
- výskyt ≥ 3 nevýznamných bodov v BVAS, alebo
- výskyt 1 – 2 nevýznamných bodov v BVAS zaznamenaných na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách.

Čas do relapsu bol analyzovaný Kaplan–Meierovou metódou a bol hodnotený ako podiel pacientov, ktorí relaps zaznamenali po dosiahnutí remisie v 26. týždni.

Kvalita života

Úroveň kvality života pacientov bola v štúdiu ADVOCATE [33] hodnotená v rámci sekundárnych ukazovateľov dotazníkom EQ-5D-5L pred začiatkom liečby a v konkrétnych časových intervaloch (4., 10., 16., 26., 39. a 52. týždeň).

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Do štúdie boli zahrnutí pacienti vo veku 12 rokov a starší s novo diagnostikovanou alebo relabujúcou GPA/MPA, vhodní na liečbu CYC alebo RTX. Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ADVOCATE uvádza Tabuľka 3.

Tabuľka 3: Najpodstatnejšie inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ADVOCATE

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
<ul style="list-style-type: none"> - pozitívny test na protilátky proti proteináze 3 (PR3) alebo myeloperoxidáze (MPO), - odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR, z angl. estimated Glomerular Filtration Rate) aspoň 15 ml/min/1,73 m², - aspoň 1 významný alebo 3 nevýznamné body, alebo aspoň 2 body za hematúriu a proteinúriu v BVAS skóre verzie 3. 	<ul style="list-style-type: none"> - dojčiace alebo tehotné pacientky, - pacienti užívajúci viac ako 3 g i. v. GC počas 4 týždňov pred začiatkom štúdie, alebo viac ako 10 mg prednizónu p. o. nepretržite dlhšie ako 6 týždňov pred skriningovou fázou, - iné autoimunitné systémové ochorenie (vrátane EGPA) - alveolárne krvácanie vyžadujúce invazívnu pľúcnu ventiláciu, ktorá by trvala dlhšie ako skriningová fáza - dialýza alebo výmena plazmy 12 týždňov pred skriningom - pacienti s transplantovanou obličkou

Zdroj: [1,33]

Opis populácie

Obrazok 5: Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdiu ADVOCATE

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)
Age — yr	61.2±14.6	60.5±14.5
Sex — no. (%)		
Male	98 (59.0)	88 (53.7)
Female	68 (41.0)	76 (46.3)
Race — no. (%)†		
White	138 (83.1)	140 (85.4)
Asian	17 (10.2)	15 (9.1)
Black	3 (1.8)	2 (1.2)
Other	8 (4.8)	7 (4.3)
Body-mass index‡	26.7±6.0	26.8±5.2
Median duration of ANCA-associated vasculitis (range) — mo	0.23 (0–362.3)	0.25 (0–212.5)
Vasculitis disease status — no. (%)		
Newly diagnosed	115 (69.3)	114 (69.5)
Relapsed	51 (30.7)	50 (30.5)
ANCA status — no. (%)		
Antiproteinase 3 positive	72 (43.4)	70 (42.7)
Antimyeloperoxidase positive	94 (56.6)	94 (57.3)
Type of vasculitis — no. (%)		
Granulomatosis with polyangiitis	91 (54.8)	90 (54.9)
Microscopic polyangiitis	75 (45.2)	74 (45.1)
Birmingham Vasculitis Activity Score§	16.3±5.9	16.2±5.7
Vasculitis Damage Index¶	0.7±1.5	0.7±1.4
Immunosuppressant induction treatment — no. (%)		
Intravenous rituximab	107 (64.5)	107 (65.2)
Intravenous cyclophosphamide	51 (30.7)	51 (31.1)
Oral cyclophosphamide	8 (4.8)	6 (3.7)
Organ involvement — no. (%)		
Renal	134 (80.7)	134 (81.7)
General	111 (66.9)	114 (69.5)
Ear, nose, and throat	75 (45.2)	69 (42.1)
Chest	71 (42.8)	71 (43.3)
Nervous system	38 (22.9)	31 (18.9)
Mucous membranes or eyes	26 (15.7)	40 (24.4)
Cutaneous	24 (14.5)	23 (14.0)
Cardiovascular	6 (3.6)	3 (1.8)
Abdominal	4 (2.4)	1 (0.6)
Glucocorticoid use during screening period		
Use of any glucocorticoids — no. (%)	125 (75.3)	135 (82.3)
Intravenous use	63 (38.0)	73 (44.5)
Oral use	99 (59.6)	113 (68.9)
Total prednisone-equivalent dose — mg**	907.3±1145.9	978.0±1157.5
Daily prednisone-equivalent dose — mg**	64.8±81.9	69.9±82.7
Previous immunosuppressant use — no. (%)††		
Cyclophosphamide	4 (2.4)	2 (1.2)
Rituximab	1 (0.6)	4 (2.4)

* Data are shown for the modified intention-to-treat population. Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. ANCA denotes antineutrophil cytoplasmic antibody.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ The Birmingham Vasculitis Activity Score is a composite measure of signs and symptoms in nine organ systems. Scores range from 0 to 63, with higher scores indicating more extensive disease activity.

¶ The Vasculitis Damage Index pertains to 11 organ systems. Values range from 0 to 64, with higher scores indicating more extensive organ damage. Patients with a new diagnosis typically have a score of 0.

|| Organ involvement was based on the Birmingham Vasculitis Activity Score.

** The prednisone-equivalent dose includes both intravenous and oral use of glucocorticoids.

†† Shown are patients who used immunosuppressants within the previous 12 months.

Zdroj: [33]

4.1.4 Čas analýzy dát

V štúdiu ADVOCATE boli pacienti na liečbe AVA 52 týždňov. Po tomto čase nasledovalo 8-týždňové obdobie sledovania po ukončení liečby (z angl. follow-up). Výsledky účinnosti a bezpečnosti sa vzťahujú k 52. týždňu štúdie, kedy všetci pacienti absolvovali aspoň jednu návštevu v 52. týždni štúdie. Do ukazovateľov bezpečnosti boli zahrnuté aj udalosti zaznamenané v rámci follow-up obdobia. Databáza bola pre túto analýzu uzamknutá 20. 11. 2019. Výsledky klinickej štúdie ADVOCATE považujeme za finálne, nakoľko štúdia bola ukončená.

4.2. Výsledky účinnosti

Obrázok 6: Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov štúdie ADVOCATE

Table 2. Primary and Key Secondary End Points.*			
End Point	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)	Difference (95% CI)
Primary end points			
Remission at wk 26 — no. (%)†	120 (72.3)	115 (70.1)	3.4 (-6.0 to 12.8)‡§
Sustained remission at wk 52 — no. (%)¶	109 (65.7)	90 (54.9)	12.5 (2.6 to 22.3)‡
Secondary end points			
GTI-CWS**			
Wk 13			
Patients evaluated	160	161	
Least-squares mean	25.7±3.4	36.6±3.4	-11.0 (-19.7 to -2.2)
Wk 26			
Patients evaluated	154	153	
Least-squares mean	39.7±3.4	56.6±3.4	-16.8 (-25.6 to -8.0)
GTI-AIS††			
Wk 13			
Patients evaluated	160	161	
Least-squares mean	9.9±3.4	23.2±3.5	-13.3 (-22.2 to -4.4)
Wk 26			
Patients evaluated	154	153	
Least-squares mean	11.2±3.5	23.4±3.5	-12.1 (-21.1 to -3.2)
eGFR — ml/min/1.73 m ² ‡‡			
Baseline			
Patients evaluated	131	134	
Mean	44.6±2.4	45.6±2.4	
Change from baseline to wk 26			
Patients evaluated	121	127	
Least-squares mean	5.8±1.0	2.9±1.0	2.9 (0.1 to 5.8)
Change from baseline to wk 52			
Patients evaluated	119	125	
Least-squares mean	7.3±1.0	4.1±1.0	3.2 (0.3 to 6.1)
SF-36 physical component score§§			
Baseline			
Patients evaluated	165	160	
Mean	39.2±0.8	40.1±0.8	
Change from baseline to wk 26			
Patients evaluated	153	147	
Least-squares mean	4.45±0.73	1.34±0.74	3.10 (1.17 to 5.03)
Change from baseline to wk 52			
Patients evaluated	147	144	
Least-squares mean	4.98±0.74	2.63±0.75	2.35 (0.40 to 4.31)
Score on EQ-5D-5L visual-analogue scale¶¶			
Baseline			
Patients evaluated	166	162	
Mean	65.8±1.5	63.4±1.8	
Change from baseline to wk 26			
Patients evaluated	153	150	
Least-squares mean	9.1±1.4	5.5±1.4	3.6 (-0.1 to 7.2)
Change from baseline to wk 52			
Patients evaluated	149	146	
Least-squares mean	13.0±1.4	7.1±1.4	5.9 (2.3 to 9.6)
Urinary albumin:creatinine ratio			
Baseline			
Patients evaluated	125	128	
Geometric mean (range)	433 (20–6461)	312 (11–5367)	
Percent change from baseline to wk 4			
Patients evaluated	121	124	
Least-squares mean ±SE	-40±10	0±9	-40 (-53 to -22)

Zdroj: [33]

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie nebolo v štúdií ADVOCATE sledované.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Navodenie remisie [33]

Remisiu v 26. týždni dosiahlo 72,3 % (120) pacientov v ramene s AVA oproti 70,1 % (115) pacientov v komparačnom ramene (odhadovaný percentuálny rozdiel 3,4 %; 95 % CI: -6,0 % až 12,8 %; $p < 0,001$ pre non-inferioritu; $p = 0,24$ pre superioritu).

AVA preukázal na základe protokolom definovaných kritérií non-inferioritu voči SoC so zníženými dávkami GC (dolná hranica 95 % CI musí byť > -20 %, $p < 0,05$).

AVA nepreukázal na základe protokolom definovaných kritérií superioritu voči SoC so zníženými dávkami GC (dolná hranica 95 % CI musí byť > 0 , $p < 0,05$ [35] .

Udržanie remisie [33]

Pretrvávajúca remisia v 52. týždni bola pozorovaná u 65,7 % (109) pacientov liečených AVA a u 54,9 % (90) pacientov liečených komparátorom (odhadovaný percentuálny rozdiel 12,5 %; 95 % CI: 2,6 % až 22,3 %; $p < 0,001$ pre non-inferioritu; $p = 0,007$ pre superioritu).

AVA preukázal na základe protokolom definovaných kritérií non-inferioritu voči SoC so zníženými dávkami GC (dolná hranica 95 % CI musí byť > -20 %, $p < 0,05$).

AVA preukázal na základe protokolom definovaných kritérií superioritu voči SoC so zníženými dávkami GC (dolná hranica 95 % CI musí byť > 0 , $p < 0,05$ [35] .

Index glukokortikoidovej toxicity [33]

Priemerné skóre CWS v 13. týždni dosiahlo hodnotu 25,7 v ramene AVA a 36,6 v komparačnom ramene, čo predstavuje rozdiel -11,0 bodu (95 % CI -19,7 až -2,2).

Priemerné skóre CWS v 26. týždni dosiahlo hodnotu 39,7 v ramene AVA a 56,6 v komparačnom ramene, čo predstavuje rozdiel -16,8 bodu (95 % CI -25,6 až -8,0).

Priemerné skóre AIS v 13. týždni dosiahlo hodnotu 9,9 v ramene AVA a 23,2 v komparačnom ramene, čo predstavuje rozdiel -13,3 bodu (95 % CI -22,2 až -4,4).

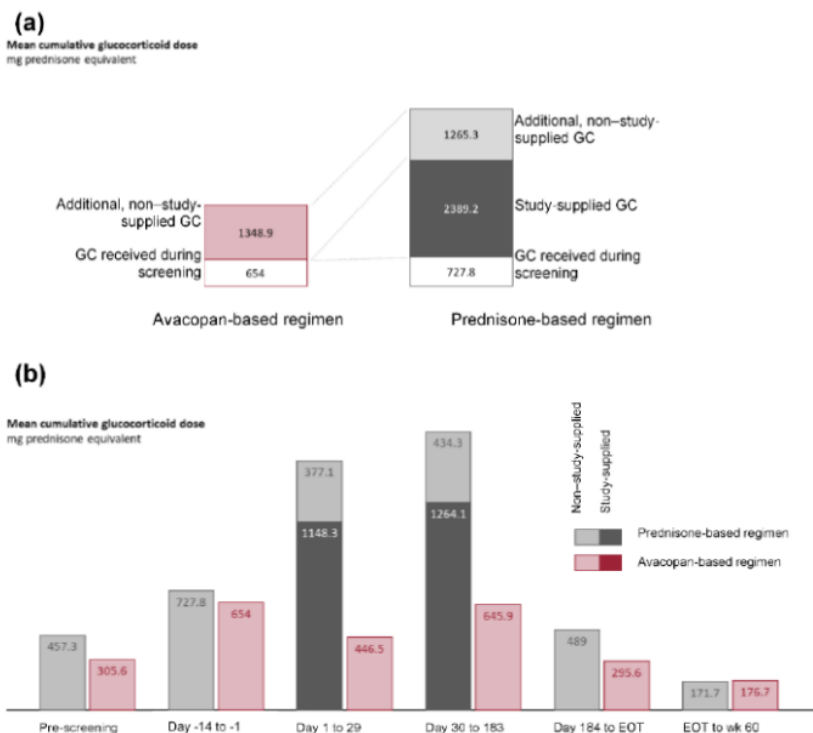
Priemerné skóre AIS v 26. týždni dosiahlo hodnotu 11,2 v ramene AVA a 23,4 v komparačnom ramene, čo predstavuje rozdiel -12,1 bodu (95 % CI -21,1 až -3,2).

Kumulatívna dávka GC [33]

Priemer kumulatívnej dávky GC, zahŕňajúcej GC podávané v rámci dávkovacej schémy a záchranné GC, počas celého trvania štúdie (52. týždňov) bol v ramene AVA 1348,9 mg oproti 3654,5 mg v komparačnom ramene (Obrázok 7).

Obrázok 7: Priemerná kumulatívna dávka glukokortikoidov v štúdií ADVOCATE

Figure 3.2: Mean cumulative glucocorticoid dose over time in the ADVOCATE trial (ITT population)

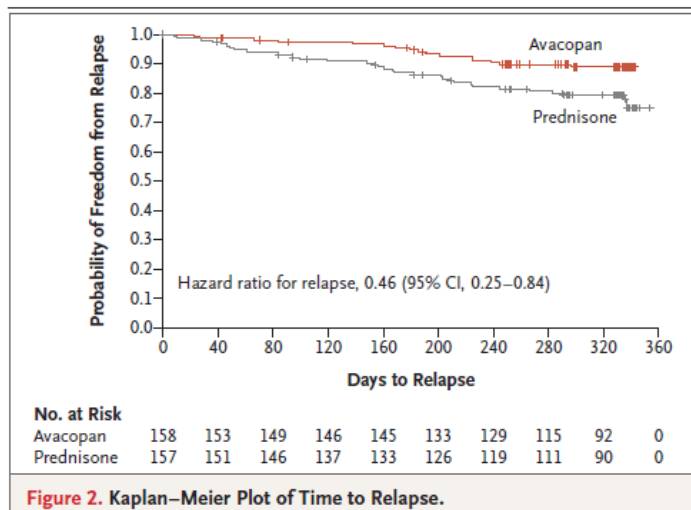


Zdroj: [40, str. 366]

Čas do relapsu [33]

Celkovo bol zaznamenaný výskyt relapsu u 16 zo 158 pacientov (10,1 %) v ramene s AVA a u 33 zo 157 pacientov (21,0 %) v ramene s komparátorom. Pomer rizík (HR, z angl. Hazard Ratio) relapsu po dosiahnutí remisie (AVA vs. komparátor) bol 0,46 (95 % CI: 0,25 až 0,84) (Obrázok 8).

Obrázok 8: Kaplan-Meierova analýza času do relapsu

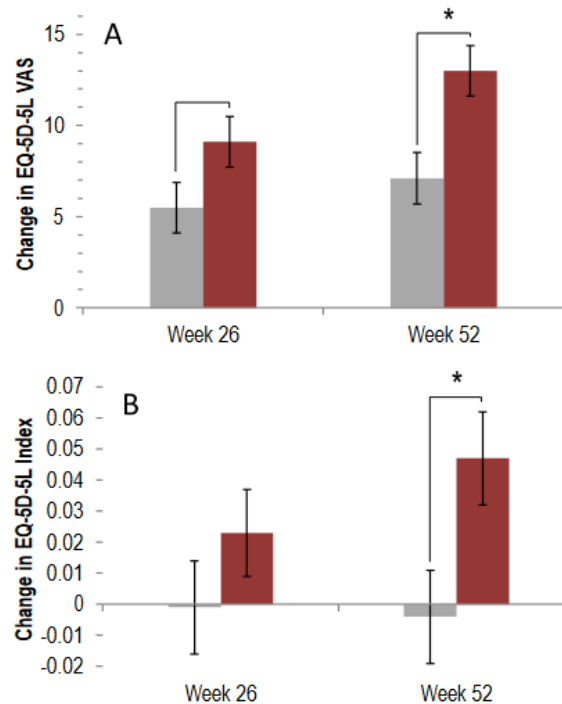


Zdroj: [33]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

V analýze kvality života bolo v 26. týždni hodnotených 153 pacientov v ramene s AVA a 149 pacientov v ramene komparátora. V 52. týždni bolo hodnotených 150 pacientov v ramene s AVA a 146 pacientov v ramene komparátora. Kvalita života bola štatisticky významne vyššia v ramene pacientov užívajúcich AVA, avšak až v 52. týždni (Obrázok 9). Rozdiel medzi ramenami v 52. týždni predstavoval 5,9 bodu na 100-bodovej škále VAS (časť A). Zvýšenie indexovej utility voči východiskovej hodnote bolo v ramene AVA prítomné v 26. a 52. týždni, zatiaľ čo v ramene komparátora nastalo zníženie. Štatisticky významný rozdiel indexovej utility medzi ramenami bol zaznamenaný až v 52. týždni (časť B). Minimálny klinicky významný rozdiel nebol v rámci protokolu štúdie ADVOCATE v tomto ukazovateli definovaný.

Figure S5. EQ-5D-5L



- A. Change from baseline to week 26 and week 52 in health-related quality of life measurement EQ-5D-5L visual analogue scale (VAS)
 B. Change from baseline to week 26 and 52 in health-related quality of life measurement EQ-5D-5L index.

Data are presented as least squares means \pm standard error of the means.

* Indicates where 95% confidence intervals of the differences between the avacopan and prednisone group do not include 0. The two treatment groups were compared by mixed effects model for repeated measures analysis with treatment group, study visit, treatment-by-visit interaction, and randomization stratum as factors and baseline as covariate.

Zdroj: [37]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť AVA bola hodnotená na základe klinickej štúdie ADVOCATE, ktorá je bližšie popísaná v časti 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta od pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby AVA alebo komparátora (z angl. Safety Population). Do ukazovateľov bezpečnosti boli zahrnuté aj udalosti zaznamenané v rámci follow-up obdobia po 52. týždni. V ramene s AVA dostalo aspoň jednu dávku liečby 166 pacientov (100 %) a v ramene s komparátorom 164 pacientov (99,4 %) [33].

Hodnotenú ukazovatele

Nežiaduca udalosť (AE, z angl. Adverse Event) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [38] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (SAE, z angl. Serious AE) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [38] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo

práceschopnosť, prejavuje sa vrodenu odchýlkou alebo chybou, či predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Nežiaduce udalosti špeciálneho záujmu (AESI, z angl. AE of Special Interest) boli zamerané na výskyt infekcií, nakoľko tie patria medzi častejšie komplikácie spojené so súčasnými terapeutickými postupmi v rámci liečby AAV. Pre klinicky významné infekcie bolo potrebné identifikovať pôvodcu infekcie. V štúdií boli taktiež hodnotené AE súvisiace s liečbou glukokortikoidmi na základe vopred definovaných termínov podľa lekárskeho slovníka pre regulačné účely (MedDRA, z angl. Medical Dictionary for Regulatory Activities), vychádzajúcich z vyhľadávacích kritérií EULAR [39]. Tieto udalosti boli rozdelené do viacerých klastrov vrátane kardiovaskulárnych, dermatologických, oftalmologických, metabolických, psychologických a gastrointestinálnych.

Klasifikácia stupňa intenzity AE [35]

Stupeň intenzity AE bol určený vyšetrujúcim lekárom podľa nasledujúcej škály:

- Stupeň 1: mierne AE. Žiadne obmedzenie bežných aktivít.
- Stupeň 2: stredné AE. Čiastočné obmedzenie bežných aktivít.
- Stupeň 3: ťažké AE. Neschopnosť vykonávať bežné aktivity.
- Stupeň 4: AE ohrozujúce život. Bezprostredné riziko smrti.
- Stupeň 5: smrť.

Ukončenie liečby v dôsledku AE bolo charakterizované ako trvalé prerušenie podávania študijného lieku pri výskyte závažnej (Grade ≥ 3) alebo hepatotoxickej nežiadúcej udalosti, ktorá pravdepodobne súvisela s liečbou a nebolo ju možné vysvetliť inou reverzibilnou príčinou [37].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [33]

Obrázok 10: Zhrnutie nežiaducich účinkov pozorovaných v štúdiu ADVOCATE

Table 3. Safety Results.*		
Event	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)
Any adverse event		
No. of patients (%)	164 (98.8)	161 (98.2)
No. of events	1779	2139
Severe adverse event†		
No. of patients (%)	39 (23.5)	41 (25.0)
No. of events	71	94
Life-threatening adverse event		
No. of patients (%)	8 (4.8)	14 (8.5)
No. of events	8	22
Death — no. (%)	2 (1.2)	4 (2.4)
Any serious adverse event‡		
No. of patients (%)	70 (42.2)	74 (45.1)
No. of events	116	166
Any serious event related to vasculitis worsening§		
No. of patients (%)	17 (10.2)	23 (14.0)
No. of events	18	36
Any serious event not related to vasculitis worsening		
No. of patients (%)	62 (37.3)	64 (39.0)
No. of events	98	130
Discontinuation of trial medication due to adverse event — no. (%)	26 (15.7)	29 (17.7)
Any infection		
No. of patients (%)	113 (68.1)	124 (75.6)
No. of events	233	291
Any serious infection¶		
No. of patients (%)	22 (13.3)	25 (15.2)
No. of events	25	31
Any serious opportunistic infection — no. (%)	6 (3.6)	11 (6.7)
Death due to infection — no. (%)	1 (0.6)	2 (1.2)
Life-threatening infection — no. (%)	1 (0.6)	2 (1.2)
Serious adverse event of abnormality on liver-function testing — no. (%)	9 (5.4)	6 (3.7)
Any adverse event potentially related to glucocorticoids — no. (%)**		
Cardiovascular	72 (43.4)	85 (51.8)
Infectious	22 (13.3)	25 (15.2)
Gastrointestinal	3 (1.8)	4 (2.4)
Psychological	27 (16.3)	39 (23.8)
Endocrine or metabolic	23 (13.9)	48 (29.3)
Dermatologic	14 (8.4)	28 (17.1)
Musculoskeletal	19 (11.4)	21 (12.8)
Ophthalmologic	7 (4.2)	12 (7.3)
Any adverse event potentially related to glucocorticoids as assessed by the investigators — no. (%)	107 (64.5)	131 (79.9)
Any serious adverse event potentially related to prednisone as assessed by the investigators — no. (%)	11 (6.6)	24 (14.6)

* Incidence is expressed as number and percentage of patients having at least one event.

† Severe adverse events were defined as those events that caused an inability of a patient to carry out usual activities.

‡ Serious adverse events were defined as any adverse event that resulted in death, was immediately life-threatening, required or prolonged hospitalization, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, was a birth defect, or was an important event that might jeopardize the patient or might have required intervention to prevent any of the above.

§ Data are for patients who had a serious adverse event of ANCA-positive vasculitis (worsening), granulomatosis with polyangiitis (worsening), or microscopic polyangiitis (worsening).

¶ All serious infections are summarized in Table S11.

| The life-threatening infections were not the same as the fatal infections. One patient in the prednisone group had sepsis and another had bacteremia and meningitis. One patient in the avacopan group, who also received two rituximab infusions before the event, had hepatitis C reactivation during the trial drug-free follow-up period.

** Predefined *Medical Definition for Regulatory Activities* preferred terms based on the European League against Rheumatism search criteria²⁹ were included for each cluster (see Table S4 for included terms).

Zdroj: [33]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ADVOCATE

Štúdiu ADVOCATE považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu AVA v kombinácii so štandardnou liečbou voči samotnej štandardnej liečbe. Pri hodnotení internej validity štúdie sme sa opierali o hodnotenie externej pracovnej skupiny na hodnotenie dôkazov (ERG, z angl. External Review Group) NICE [40, str. 317], SÚKL [3 str. 21], Škótskej komisie pre liečivá (SMC, z angl. Scottish Medicines Consortium) [41], Kanadskej agentúry pre lieky (CDA-AMC, z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) [42] a hodnotiacej správy EMA (Assessment report) [43, str. 101]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- Glukokortikoidy, ktoré podľa odporúčaní EULAR a KDIGO tvoria štandardnú súčasť indukčnej liečby AAV, boli v komparačnom ramene v klesajúcej koncentrácii podávané fixne len do 20. týždňa, pričom títo pacienti nepokračovali v nízkej udržiavacej dávke GC obvyklej v klinickej praxi [7, 16]. Naopak pacienti v ramene AVA užívali liečbu AVA celých 52. týždňov. V čase hodnotenia dosiahnutia remisie u pacientov (26. týždeň štúdie) nebol AVA porovnávaný s aktívnou liečbou zahrňajúcou GC v dávkovacom režime, čo mohlo viesť k potenciálnemu zvýhodneniu ramena s AVA, čo uvádza aj SMC [41]. Takto nastavený dizajn zároveň neumožňoval prispôbenie dĺžky liečby GC klinickému stavu pacienta, dosiahnutej remisii ani riziku relapsu, čím môže znižovať schopnosť štúdie do istej miery reflektovať reálnu klinickú prax. Taktiež výber hodnotených časových bodov (napr. 26. týždeň pre hodnotenie navodenia remisie) nebol dostatočne odôvodnený a bol stanovený na obdobie, kedy pacienti v komparačnom ramene už neužívajú fixne dávkované GC, čo zvyšuje neistotu pri posudzovaní optimálnej dĺžky liečby a trvania účinku.
- V štúdii ADVOCATE boli GC použité aj ako záchranná liečba v závislosti od zdravotného stavu pacienta v oboch ramenách (v ramene komparátora nad rámec GC v znižujúcej sa dávke v úvode klinickej štúdie). Tento faktor komplikuje interpretáciu výsledkov, pretože nie je možné jednoznačne oddeliť účinok samotného AVA od kombinovaného účinku spolu s GC. Priemerná dávka záchranných GC počas 52 týždňov bola vyššia v ramene AVA v porovnaní s ramenom komparátora (1 348,9 mg vs. 1 265,3 mg). ERG pre NICE upozornila na skutočnosť, že vysoké percento pacientov v oboch ramenách užívalo záchranné GC (87,3 % AVA vs. 90,9 % komparátor) [40, str. 364]. Hoci GC predstavujú štandardnú súčasť indukčnej liečby AAV, ich použitie podľa potreby v rámci štúdie a rozdielne podávanie medzi ramenami predstavuje neistotu v interpretácii výsledkov a ich prenositeľnosti do klinickej praxe. Kumulatívna dávka GC v ramene AVA bola nižšia v porovnaní s komparačným ramenom, čo môže naznačovať prínos AVA v rámci SoC v zmysle redukcie celkovej spotreby GC a s tým spojených AE.
- Počas skríningového obdobia pred začatím klinickej štúdie bolo percento pacientov užívajúcich GC vyššie v ramene komparátora ako v ramene s AVA (82,3 % vs. 75,3 %), čo by mohlo potenciálne ovplyvniť výsledok v prospech komparátora. DR sa v rámci odpovede pre NICE vyjadril, že miera predchádzajúceho užívania GC bola číselne vyššia v komparačnom ramene, ale rozdiel medzi ramenami nebol štatisticky významný ($p = 0,119$) a zároveň v rámci ukazovateľa GTI bola zmena toxicity GC meraná tak, aby boli zohľadnené účinky predchádzajúcej liečby GC [40, str. 363].
- Ukazovateľ kumulatívnej dávky GC nebol vopred definovaný v rámci protokolu klinickej štúdie ADVOCATE a bol analyzovaný post hoc, čo zvyšuje riziko skreslenia výsledkov (tzv. reporting bias). Vzhľadom na vysoký podiel pacientov v ramene AVA, ktorí dostávali záchranné GC, ERG skupina pre NICE tiež vyjadrila obavy týkajúce sa zmysluplnosti porovnania GTI skóre a dávok GC medzi ramenami AVA + záchranné GC (celková nižšia dávka GC) a GC v rámci dávkovacieho dizajnu + záchranné GC (celková vyššia dávka GC) [40, str. 363]. Tieto faktory spolu zvyšujú neistotu interpretácie výsledkov a môžu znižovať význam porovnania dávok GC medzi skupinami.
- V rámci štúdie ADVOCATE bol AVA podávaný počas celého trvania štúdie (52 týždňov) v rámci indukčnej liečby a začiatku udržiavacej liečby. Medzinárodné odporúčania po dosiahnutí remisie (vzhľadom na individuálny zdravotný stav pacienta) odporúčajú trvanie udržiavacej liečby v rozsahu 24 – 48 mesiacov [7, 16]. Preto dáta týkajúce sa pôsobenia AVA v udržiavacej liečbe, v ktorej dosahoval štatisticky významný rozdiel v porovnaní s komparátorom, možno považovať za nezrelé. Dostupné údaje o účinnosti AVA pri udržiavaní remisie v dlhodobom horizonte, t. j. nad rámec trvania štúdie, nie sú k dispozícii a sú potrebné dodatočné analýzy.
- Štúdia ADVOCATE neposkytuje údaje o opakovanom použití AVA pri ďalšom relapse u pacientov, ktorí už AVA v minulosti užívali. Z tohto dôvodu účinnosť AVA v tejto populácii nie je známa a môže byť potenciálne

nižšia kvôli vyprchaniu účinku, čo predstavuje neistotu pri určení účinnosti opakovanej liečby AVA v rámci AAV v klinickej praxi. Rovnako aj medzinárodné odporúčania neposkytujú explicitné usmernenie týkajúce sa opakovanej liečby AVA [7, 16].

Externá validita

Externá validita štúdie ADVOCATE bola ovplyvnená viacerými faktormi dizajnu a realizácie, ktoré môžu vytvárať určitú mieru neistoty pri prenositeľnosti výsledkov štúdie do klinickej praxe na Slovensku:

- Hypotéza štúdie ADVOCATE spočívala v overení, či je AVA účinný pri indukcii a následnom udržaní remisie v rámci udržiavacej liečby u pacientov s AAV, ktorí sú zároveň liečení SoC. Liečivo AVA bolo podávané 52 týždňov, čo predstavuje celý časový horizont uvedenej štúdie. Navrhované IO (v súlade s indikáciou podľa SPC) však uvádza, že AVA je indikovaný u pacientov s aktívnou formou AAV, ktorí sú vhodní na indukčnú liečbu CYC alebo RTX. Požadované IO a ani SPC však nešpecifikujú, či liečba AVA má byť po prechode na udržiavaciu liečbu ukončená [1, 27]. Uvedenú problematiku nedostatočnej špecifikácie dĺžky liečby AVA podrobne diskutujeme v časti 3.7. Na základe diskusie v časti 3.7 predpokladáme, že liečba AVA je možná aj počas udržiavacej liečby, hoci to SPC lieku Tavneos explicitne neuvádza – požadované IO zo strany DR a SPC lieku Tavneos nedostatočne reflektujú zamýšľané použitie lieku Tavneos v klinickej praxi. Prínos liečby AVA hodnotíme v dlhodobom časovom horizonte, t. j. v trvaní celej klinickej štúdie. V prípade doslovej interpretácie IO by mohlo byť IO interpretované tak, že liečba AVA je obmedzená len na indukčnú fázu liečby, t. j. v kratšom časovom horizonte, kde prínos AVA voči komparačnému ramenu SoC nebol preukázaný. Preukázaná bola iba non-inferiorita, čo v prípade prídavnej liečby znamená, že prídanie AVA k už existujúcemu režimu nepredstavuje pre pacienta žiadnu pridanú hodnotu.
- Pokiaľ ide o študovanú populáciu, zo štúdie boli vylúčení pacienti s veľmi závažným priebehom ochorenia (napr. pacienti s alveolárnym krvácaním vyžadujúcim invazívnu ventiláciu, s ťažkým renálnym postihnutím (GFR <15 mL/min/1,73 m²), ako aj pacienti vyžadujúci dialýzu alebo plazmaferézu. Rovnako boli vylúčení pacienti so závažným poškodením pečene. Taktiež boli vylúčení pacienti užívajúci vysoké dávky GC (viac ako 3 g i. v. GC počas 4 týždňov pred začiatkom štúdie, alebo viac ako 10 mg prednizónu p. o. nepretržite dlhšie ako 6 týždňov pred skríningovou fázou). SPC uvádza, že účinky Tavneosu neboli v týchto skupinách pacientov skúmané, avšak tieto skupiny pacientov nie sú explicitne kontraindikované na liečbu Tavneosom [27]. Študovaná populácia preto nemusí úplne zodpovedať celej heterogenite pacientov s AAV v klinickej praxi.
- Percentuálne zastúpenie pacientov liečených RTX a CYC v indukčnej fáze štúdie predstavovalo 64,8 % pre RTX a 35,2 % pre CYC, čo nemusí byť v súlade s klinickou praxou na Slovensku. Liečba pacientov RTX na Slovensku je podmienená IO pri relapse po liečbe CYC alebo u pacientov, u ktorých bola liečba CYC kontraindikovaná. Keďže v súčasnosti nie sú k dispozícii dáta zohľadňujúce zastúpenie jednotlivých liečebných režimov pri indukčnej liečbe pacientov s AAV na Slovensku, môže byť prítomná určitá úroveň diskrepancie medzi klinickou praxou a štúdiou. Avšak tá nie je natoľko rozdielna, že by výsledky klinickej štúdie neboli prenositeľné pre kontext slovenských pacientov.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prídavná liečba AVA preukázala na základe dát klinickej štúdie ADVOCATE prínos v ukazovateli udržanie remisie u pacientov s MPA/GPA. Prídavná liečba AVA preukázala podobný účinok ako samotný režim SoC v ukazovateli navodenie remisie pri nižšej kumulatívnej dávke GC, čo bolo spojené s nižšou toxicitou GC. V dizajne klinickej štúdie ADVOCATE sme však identifikovali závažné pochybenia, ktoré znižujú validitu klinického dôkazu.

V ukazovateli navodenie remisie, ktorý bol hodnotený v 26. týždni, dosiahlo remisiu 72,3 % pacientov v ramene AVA v porovnaní so 70,1 % v ramene komparátora (rozdiel 3,4 %; 95 % CI -6,0 % – 12,8 %; p < 0,0001), čím bolo splnené protokolom definované kritérium non-inferiority (dolná hranica 95 % CI musí byť > -20 %, p < 0,05). Superiorita AVA voči komparačnému ramenu preukázaná nebola (p = 0,24), nakoľko neboli splnené protokolom definované kritériá (dolná hranica 95 % CI musí byť > 0, p < 0,05).

V ukazovateli udržanie remisie, ktorý bol hodnotený v 52. týždni, si remisiu udržala vyššia proporcia pacientov v ramene s AVA (65,7 %) než v komparačnom ramene (54,9 %), pričom rozdiel 12,5 % (95 % CI: 2,6 – 22,3) bol štatisticky významný (p = 0,007), čo indikuje splnenie protokolom definovaných kritérií pre superioritu (dolná hranica 95 % CI musí byť > 0, p < 0,05) AVA v udržiavaní remisie voči štandardnej liečbe. Zároveň liečba

režimom s AVA bola spojená s nižším rizikom relapsu po dosiahnutí remisie počas štúdie (HR = 0,46; 95 % CI, 0,25 až 0,84; p = 0,0091) v porovnaní s ramenom komparátora.

Liečba AVA bola spojená s nižšou kumulatívnou expozíciou GC a nižším výskytom GC indukovanej toxicity. Priemerná kumulatívna dávka GC počas 52-týždňového obdobia bola v ramene AVA 1 348,9 mg oproti 3 654,5 mg v komparačnom ramene, čo predstavuje 63 % zníženie expozície. Schopnosť AVA znížiť kumulatívnu dávku GC by mala predstavovať prínos pre pacientov v porovnaní so štandardnou liečbou. Je však nutné poznamenať, že kumulatívna dávka GC v ramene komparátora zahŕňa GC podávané v rámci dávkovacej schémy štúdie (prednizón) aj doplnkové GC vo forme záchranej liečby. Je preto zrejmé, že pacienti v ramene komparátora dostávali celkovo vyššiu dávku GC ako v ramene AVA, v ktorom kumulatívna dávka GC predstavuje iba záchrannú GC podávanú podľa potreby. ERG skupina NICE poznamenala, že priemerná dávka záchranných GC bola v ramene AVA vyššia [40, str. 364]. Celková kumulatívna dávka GC (t. j. GC podľa dávkovacej schémy spolu so záchrannými GC) bola v ramene AVA nižšia, čo podporuje argumentáciu DR. Je však potrebné zohľadniť, že nižšia celková dávka GC v ramene AVA je do značnej miery dôsledkom dizajnu štúdie, keďže v komparačnom ramene boli protokolom vopred definované dávky GC, ktoré sa v ramene AVA podľa protokolu nepodávali. Vyššie dávky záchranných GC v ramene AVA môžu ovplyvniť celkové skóre toxicity a skresliť interpretáciu skutočného prínosu AVA pri znižovaní použitia GC.

Výsledky štúdie preukázali rozdiely v GTI v prospech AVA, čo súvisí s celkovou nižšou dávkou podávaných GC v tejto skupine. GTI-CWS, ktoré odráža celkovú kumulatívnu toxicitu glukokortikoidov bez ohľadu na dočasnosť či trvalosť, dosiahlo v 26. týždni hodnotu 39,7 v ramene AVA oproti 56,6 v ramene komparátora (rozdiel -16,8 bodu; 95 % CI -25,6 až -8,0), pričom nižšie skóre naznačuje nižšiu závažnosť toxických účinkov GC. Podobne GTI-AIS, ktoré sleduje bilanciu zhoršení a zlepšení nežiaducich účinkov, ukázalo lepší vývoj v prospech AVA 9,9 voči ramenu komparátora 23,2 (rozdiel -12,1 bodu; 95 % CI -21,1 až -3,2) v 26. týždni.

Úroveň kvality života hodnotenej pomocou EQ-5D-5L dotazníka na stupnici VAS bola v 26. a 52. týždni numericky vyššia v prospech AVA, avšak rozdiel bol štatisticky významný iba v 52. týždni, pričom rozdiel medzi ramenami predstavoval 5,9 bodu na 100-bodovej škále. V rámci indexovej utility bolo v ramene AVA pozorované zlepšenie oproti východiskovej hodnote v 26. a 52. týždni, v ramene komparátora bolo zaznamenané zhoršenie oproti východiskovej hodnote v 26. a 52. týždni. Štatisticky významný rozdiel medzi ramenami bol pozorovaný až v 52. týždni. Avšak prínos AVA v kvalite života z hľadiska klinickej významnosti nie je možné vyhodnotiť, nakoľko klinická významnosť pre hodnotené ukazovatele kvality života v rámci AAV nebola definovaná, čo skonštatovala aj ERG skupina pre NICE [40, str. 376] a CDA-AMC [42].

Z pohľadu bezpečnosti bol celkový výskyt AE porovnateľný medzi ramenami, pričom približne 98 % pacientov v každom ramene zaznamenalo aspoň jednu AE. GC indukované AE boli výrazne menej časté v AVA ramene (66,3 % vs. 80,5 %, p < 0,05), s významne nižším výskytom endokrinných a metabolických komplikácií (13,9 % vs. 29,3 %) a dermatologických AE (8,4 % vs. 17,1 %), čo korešponduje s nižšou kumulatívnou dávkou GC ramene AVA. SAE sa vyskytli u 42,2 % pacientov v ramene s AVA a u 45,1 % v ramene s komparátorom. SAE, pri ktorých bol vyšší výskyt pozorovaný u AVA, boli abnormality pečeneových testov (5,4 % - AVA, 3,7 % - komparátor). V prípade add-on podávania AVA k štandardnej liečbe imunosupresívami je preto potrebné zvážiť riziko aditívneho hepatotoxického účinku. Výskyt infekcií bol vysoký v oboch ramenách (AVA - 68,1 % vs. komparátor - 75,6 %). Úmrtia počas štúdie boli zriedkavé, pričom v komparátore ramene predstavovali 2,4 % v porovnaní s 1,2 % v ramene AVA. Ukončenie účasti v štúdiu z dôvodu AE bolo podobné pre obe ramená (AVA - 15,7 % vs. komparátor - 17,7 %).

Klinická štúdia ADVOCATE je relevantná pre hodnotenie prínosu AVA v liečbe pacientov s GPA a MPA, avšak jej interná aj externá validita je zaťažená viacerými kľúčovými neistotami. Z hľadiska internej validity ide najmä o dávkovanie GC v pevnom dávkovacom režime, použitie GC ako záchranej liečby v oboch ramenách štúdie, čo komplikuje stanovenie účinky samotného AVA, post hoc reportovanie kumulatívnej dávky GC a nezrelosť dát súvisiaca s krátkym trvaním udržiavacej fázy liečby v rámci štúdie. Taktiež potenciálna účinnosť v prípade opakovanej indukčnej liečby AVA je neistá v dôsledku absentujúcich klinických dát. Externá validita je limitovaná najmä rozdielmi oproti klinickej praxi na Slovensku a to najmä výrazným zastúpením pacientov liečených RTX, čo nemusí zodpovedať klinickej praxi vzhľadom na IO liečby RTX až po zlyhaní na CYC. Významnými limitáciami bolo aj nejednoznačné postavenie AVA v udržiavacej liečbe z dôvodu nedostatočne špecifikovaného SPC (a následne aj požadovaného IO) a vylúčenie pacientov s veľmi závažným priebehom ochorenia, ktorí však nie sú kontraindikovaní na liečbu AVA a v klinickej praxi možno predpokladať, že danú liečbu dostanú. Tieto faktory zvyšujú mieru neistoty pri interpretácii výsledkov a ich prenositeľnosti do reálnej klinickej praxe.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

V predloženom farmakoekonomickom modeli sme identifikovali chybu v rámci modelovania počtu pacientov v jednotlivých stavoch, a to nesprávne zapracovanie prechodových pravdepodobností pre stavy remisie a relapsu. Prítomnosť chyby potvrdil aj DR prostredníctvom e-mailovej komunikácie (podrobnejšie v časti 9.5). DR po oprave poskytol nový model, ktorý pokladáme za základný scenár DR. Výsledky tohto modelu sú v časti 5.2.1 a všetky nižšie uvedené úpravy sú hodnotené voči tomuto scenáru.

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

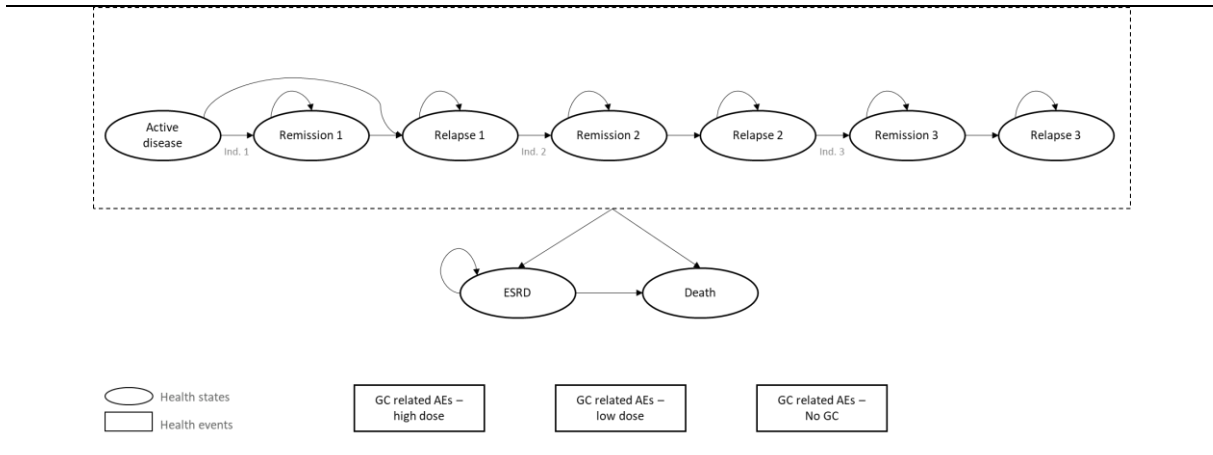
DR predložil globálny kohortový Markovov model. Predložený farmakoekonomický model (FEM) rozlišuje deväť zdravotných stavov. Dĺžka cyklu je 28 dní. DR aplikuje korekciu cyklu na polovicu pri prínosoch aj nákladoch. Vo FEM je modelovaný celoživotný časový horizont (39 rokov), pričom priemerný vek pacientov vstupujúcich do modelu je 61 rokov. Za komparátor bola považovaná indukčná liečba CYC + GC/RTX + GC s následnou udržiavacou liečbou AZA. Bola zvolená perspektíva platcu. Diskontná sadzba 5 % bola použitá pre náklady aj prínosy a bol použitý prístup diskontovania po cykloch. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 11).

Štruktúra modelu odráža klinický priebeh GPA/MPA, ktorý je charakterizovaný indukčnými fázami liečby zameranými na zvládnutie aktívneho alebo relabujúceho ochorenia a následnými udržiavacími fázami liečby s cieľom predchádzať ďalším relapsom a udržať dosiahnutú remisiu.

Model sa skladá celkovo z deviatich zdravotných stavov:

- Aktívne ochorenie (sem vstupujú všetci pacienti do modelu)
- 3 stavy remisie
- 3 stavy relapsu
- Terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD, z angl. End-Stage Renal Disease)
- Smrť (absorpčný stav)

Obrázok 11: Štruktúra farmakoekonomického modelu

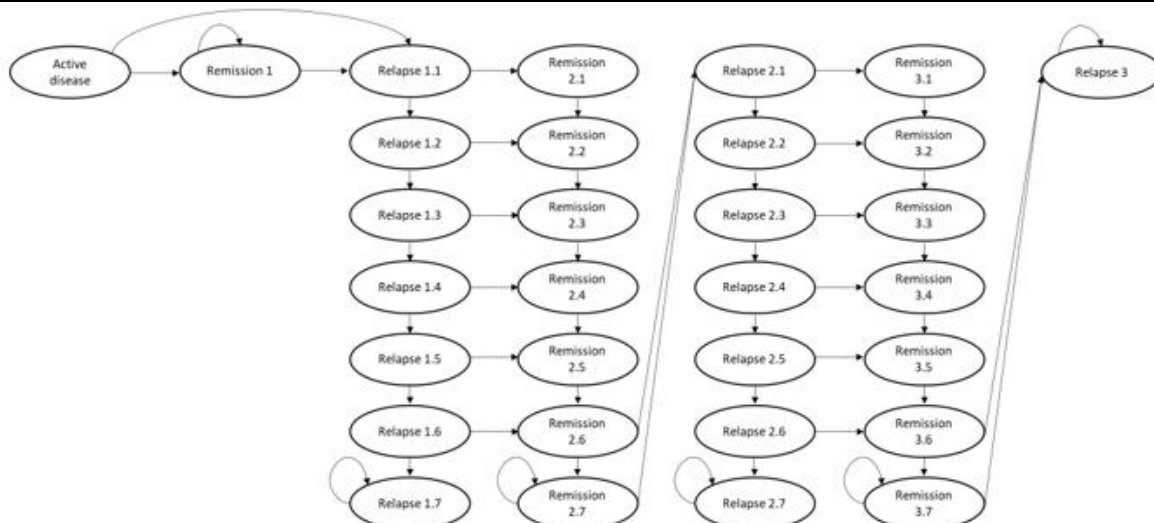


Zdroj: [1]

Pre zachytenie skutočnosti, že liečba prebieha v rôznych fázach s odlišným dávkovaním, model využíva tunelové stavy (Obrázok 12). Pacienti s novo diagnostikovaným alebo relabujúcim ochorením GPA/MPA vstupujú do modelu v stave aktívneho ochorenia, kde dostávajú indukčnú liečbu AVA v kombinácii s CYC alebo RTX, prípadne CYC alebo RTX v kombinácii s GC v ramene komparátora. V prípade dosiahnutia remisie pacienti prechádzajú do zdravotného stavu remisia 1, kde pokračujú v udržiavacej liečbe AZA ± AVA, pričom AVA pacienti užívajú do 13. cyklu (vrátane). Ak remisia nie je dosiahnutá, pacienti prechádzajú do stavu relaps 1, ktorý predstavuje refraktérny stav ochorenia, a sú liečení AZA do konca života. Zároveň u pacientov po dosiahnutí remisie 1 môže dôjsť k presunu do stavu relapsu 1, v ktorom podstupujú ďalší cyklus indukčnej liečby CYC alebo RTX v kombinácii s GC. Model predpokladá, že AVA je podávaný iba v prvom kole indukčnej terapie. Pacienti následne cyklicky prechádzajú medzi stavmi remisie a relapsu až do úmrtia, rozvoja ESRD alebo dosiahnutia stavu relaps 3, ktorý reprezentuje refraktérne ochorenie. V tomto stave už pacienti nepodstupujú ďalšiu indukčnú liečbu a zostávajú v ňom až do progresie do ESRD alebo úmrtia. Pacienti môžu prejsť do stavu ESRD z ktoréhokoľvek zdravotného stavu a v ktoromkoľvek cykle modelu. Po prechode do tohto stavu v ňom zostávajú až do smrti. V stave ESRD pacienti nepodstupujú ďalšiu indukčnú ani udržiavaciu liečbu AAV; namiesto toho podstupujú liečbu dialýzou alebo môžu absolvovať transplantáciu obličky.

Keďže jednotlivé cykly počas indukčnej a udržiavacej liečby zahŕňajú odlišné liečebné režimy a dávkovanie, model využíva tzv. tunelové stavy na sledovanie času, ktorý pacienti strávia v jednotlivých zdravotných stavoch (Obrázok 12). Zdravotné stavy relaps 1 a relaps 2 obsahujú sedem tunelových stavov: šesť stavov reprezentujúcich jednotlivé cykly indukčnej liečby a siedmy stav pre pacientov, ktorí nedosiahnu remisiu a zostávajú v refraktérnom stave až do rozvoja ESRD alebo úmrtia. V prípade zdravotného stavu relaps 3 nebolo použitie tunelových stavov potrebné, keďže pacienti už nepodstupujú ďalšie cykly indukčnej liečby. Pacienti môžu prejsť zo stavu aktívneho ochorenia do stavu remisia 1 počas prvých šiestich cyklov modelu, pričom v tomto období stále pokračujú v indukčnej liečbe. Udržiavacia liečba sa začína od 7. cyklu modelu. Keďže relaps môže nastať od 7. cyklu modelu v ktoromkoľvek časovom bode, model využíva tunelové stavy aj v zdravotných stavoch remisia 2 a remisia 3 na sledovanie priebehu opakovanej indukčnej liečby. Prvých päť tunelových stavov reprezentuje druhý až šiesty cyklus indukčného obdobia, počas ktorého pacienti pokračujú v indukčnej liečbe. Od šiesteho tunelového stavu (t. j. od siedmeho cyklu od začiatku reindukčnej liečby) pacienti prechádzajú na udržiavaciu liečbu trvajúcu 24 mesiacov podľa klinických odporúčaní (v modeli 26 cyklov), pričom v tomto bode je v modeli aplikovaný jednorazový náklad spojený s udržiavacou liečbou.

Obrázok 12: Detailná schéma farmakoekonomického modelu s tunelovými stavmi



Zdroj: [1]

Podiely pacientov v jednotlivých stavoch sú modelované na základe prechodových pravdepodobností (PP), ktoré vychádzajú zo štúdie ADVOCATE a dostupnej literatúry. PP medzi stavmi aktívneho ochorenia, remisie a relapsu sú vypočítané na základe podielu pacientov v remisii v 26., 52. a 60. týždni. Prechody sú modelované štvortýždňovo (trvanie 1 cyklu) a zahŕňajú logaritmickú transformáciu rozdielov podielov pacientov v remisii, pričom riziko relapsu je upravené podľa pomeru rizík medzi liečebnými ramenami (z angl. hazard ratio). Model zohľadňuje klesajúce riziko relapsu s časom: po dvoch rokoch v remisii sa pravdepodobnosť prechodu znižuje na jednu pätinu pôvodného rizika podľa údajov zo štúdie CPRD [44].

PP do stavu ESRD sú v modeli stanovené na základe zdravotného stavu pacienta (aktívne ochorenie, relaps, remisia, refraktérny stav) a zohľadňujú zmeny renálnej funkcie (eGFR) počas liečby a vplyv relapsov, pričom sú upravované postupne s každým cyklom a relapsom. Každý relaps znižuje eGFR a zvyšuje riziko ESRD podľa HR uvedeného v štúdiu Gercik et al. [45], pričom pravdepodobnosť ESRD pri refraktérnom ochorení je zastropovaná na maximálnu hodnotu (0,1246), aby odrážala dlhodobé riziko u prežívajúcich pacientov bez ESRD. Tieto odhady sú založené na údajoch z literatúry, dlhodobých dátach European Vasculitis Study Group [46] a odbornom posúdení klinických expertov oslovených DR.

Mortalita v modeli je aplikovaná prostredníctvom všeobecnej mortality, ktorá je prevzatá zo slovenských úmrtnostných tabuliek za rok 2023 [47], pričom je odvodená ako priemer mortality špecifickej pre pohlavie, bez váženia podľa zastúpenia mužov a žien v populácii. Nadmerná mortalita je v modeli aplikovaná cez relatívne riziko, ktoré zvyšuje všeobecnú mortalitu podľa rizika úmrtia u pacientov s GPA/MPA. HR sa líši podľa času od diagnózy (prvý rok vs. nasledujúce roky) a komplikácií (ESRD) a je prevzaté z literatúry. Zároveň bolo v ramene AVA modelované znížené riziko mortality súvisiacej s infekciami v dôsledku GC-šetriaceho účinku AVA, pričom údaje o frekvencii výskytu infekcií sú odvodené zo štúdie ADVOCATE.

DR v predložnom FEM modeluje prínos vo forme QALY na základe času, ktorý pacient strávi v jednotlivých zdravotných stavoch (aktívna forma, remisia, relaps, ESRD), pričom každý stav má zodpovedajúcu úroveň kvality života (utilitu). Hodnoty utilít pre aktívne ochorenie, remisiiu a relaps sú z klinickej štúdie ADVOCATE, ktoré sa líšia medzi ramenami, pričom rozdiel odráža znížené používanie glukokortikoidov pri AVA (už započítaná disutilita spojená s nežiaducimi účinkami). Zdravotný stav ESRD je modelovaný ako súbor viacerých podstavov podľa typu liečby – hemodialýza, peritoneálna dialýza a transplantácia obličky – pričom každý stav má špecifickú hodnotu utility prebratú z NICE hodnotenia TA623 [48]. Celková utilita stavu ESRD je stanovená ako vážený priemer utilít jednotlivých podstavov podľa podielu pacientov liečených každou z vyššie uvedených možností. Zmeny kvality života súčasne zohľadňujú pokles s vekom prostredníctvom úpravy počiatočných utilít podľa štúdie Ara a Brazier [49] aplikovanej pre každý cyklus modelu.

Náklady v modeli sú stanovené ako súhrn nákladov na liečivá a ich podanie, manažment ochorenia, monitoring, a hospitalizácie. Náklady na liečivá vychádzajú z ZKL k 1.4.2025 [50], pričom bola zohľadnená miera dodržiavania

liečby (z angl. compliance) z klinickej štúdie ADVOCATE pre AVA a prednizón a náklady na podanie intravenózných liekov vrátane nespotrebovaného zvyšku. Dávkovanie bolo v súlade so štúdiou ADVOCATE. Náklady na manažment ochorenia, vrátane pravidelných kontrol a testov, sú odvodené z databázy OAHTA, pričom frekvencia a pomer jednotlivých vyšetrení bol odvodený z odpovedí panelu expertov pre NICE hodnotenie TA308 [51]. Náklady na ESRD zahŕňajú dialýzu a transplantáciu obličky, pričom podiel jednotlivých postupov bol prevzatý z hodnotenia NICE TA623 [48] a jednotkové náklady z databázy OAHTA. Náklady na hospitalizácie sú odhadnuté na základe priemerného počtu hospitalizácií, dĺžky pobytu a celoslovenskej referenčnej sadzby za rok 2024. Náklady na nežiaduce účinky sú v základnom scenári zahrnuté v rámci hospitalizácií.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou predložený model. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme základné technické nastavenia modelu.** Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou [52]. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie. Korekcia na polovicu cyklu je vhodne zakomponovaná do modelu.
- **Akceptujeme s neistotou** predložený typ modelu a jeho základnú štruktúru (Markovov model so stavmi aktívneho ochorenia, remisie, relapsu, ESRD a smrti). Štruktúra je vhodná na zachytenie priebehu ochorenia v kuratívnej populácii v zmysle striedania období remisie a relapsov a je v súlade s prístupom použitým v hodnotení NICE (TA825) [40, str. 395]. ERG pre NICE však vyjadrila obavy ohľadom klinickej plauzibility predpokladu, že pacienti vstupujú do refraktérneho stavu ochorenia po prvom relapse v prípade nedosiahnutia remisie po druhom indukčnom cykle. ERG sa domnieva, že v klinickej praxi by títo pacienti pravdepodobne naďalej dostávali liečbu, napríklad by sa mohla použiť odlišná indukčná terapia, než akú predpokladá model pre prvé dva indukčné cykly. Neistota spočíva aj v modelovaní opakovanej indukčnej liečby v prípade pacientov s relapsom. Podľa klinických odborníkov oslovených NICE môže voľba liečby závisieť od úrovne relapsu (mierny vs. závažný), pričom v prípade mierneho relapsu nemusí byť nutné začať opätovnú indukciu, ale tento stav môže byť zvládnutý napríklad zvýšením dávok GC [40, str. 399]. Takáto alternatíva nebola v modeli zohľadnená.

5.1.2 Populácia

Akceptujeme nastavenie DR. V rámci modelovania všeobecnej mortality a utility bol podiel mužov a žien vo FEM 50 % na rozdiel od klinickej štúdie, v ktorej bol pomer mužov a žien 56,5 % a 43,5 %. Preferovali by sme zapracovanie podielu mužov a žien do modelu v súlade s klinickou štúdiou. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

Akceptujeme s neistotou modelovanú klinickú účinnosť AVA na základe klinickej štúdie ADVOCATE. V rámci validity štúdie sme identifikovali viaceré zdroje neistoty ako bolo použitie záchranných GC v oboch ramenách, čo znemožňuje identifikovať prínos samotnej intervencie, krátkosť trvania štúdie vzhľadom na chronickú povahu ochorenia a celková nezrelosť dát. Neistotu zvyšuje aj neštandardný dizajn komparačného ramena (ukončenie užívania fixných GC), obmedzená reprezentatívnosť populácie a chýbajúce dáta o dlhodobej účinnosti, udržiavaní remisie a opakovanej liečbe. Výsledky môžu byť ovplyvnené aj výberom časových bodov hodnotenia ukazovateľov (napr. 26. týždeň), ktoré neboli dostatočne odôvodnené, a preto nemusia zachytávať plný efekt liečby ani prirodzený priebeh ochorenia. Neistotu zvyšuje aj post hoc analýza kumulatívnej dávky glukokortikoidov, potenciálne skreslenie vyplývajúce z rozdielov v predchádzajúcej liečbe medzi ramenami a modelovanie prínosu intervencie na základe ukazovateľov, ktoré neboli priamo v štúdiu ADVOCATE hodnotené (napr. ESRD). Podrobnejšie sú zdroje neistoty a úroveň validity klinickej štúdie ADVOCATE popísané v časti 4.5.1.

Neakceptujeme modelovanie vyššej účinnosti AVA voči komparátoru v ukazovateli navodenia remisie, nakoľko v rámci klinickej štúdie ADVOCATE nebola preukázaná superiorita AVA v porovnaní s komparátorom v danom ukazovateli (odhadovaný percentuálny rozdiel 3,4 %; 95 % CI: -6,0 % až 12,8 %; $p < 0,001$ pre non-inferoritu; $p = 0,24$ pre superioritu, viac v časti 4.2.2). DR nastavenie PP pacientov zo stavu aktívneho ochorenia do stavu remisie bolo medzi ramenami rozdielne (AVA 0,179 vs. komparátor 0,17). DR predložil v rámci zahraničného hodnotenia SMC aj alternatívny scenár s rovnakou účinnosťou oboch ramien v tomto ukazovateli, ktorý mal podľa SMC minimálny

dopad na výsledok nákladovej efektívnosti [41, str. 10]. Nastavenie DR v predloženej žiadosti môže nadhodnocovať prínos AVA, ktorý však nie je klinicky podložený. Z tohto dôvodu sme zmenili PP v ramene AVA podľa PP v komparačnom ramene, ktorá predstavovala hodnotu 0,17. Zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 10,4-tisíc €/QALY a voči RTX o 10,5-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme DR modelovanie prechodu pacientov do stavu ESRD podľa hodnôt eGFR z klinickej štúdie ADVOCATE a pravdepodobnosti vzniku ESRD pri GPA/MPA z literatúry (Robson a kol. [46]). Nastavenie sme zmenili podľa klinických dát z CPRD štúdie (z angl. Clinical Practice Research Datalink) z roku 2019 [53], v ktorej bol výskyt ESRD odvodený priamo z klinickej praxe a naviazaný na zdravotné stavy prostredníctvom úrovne užívania GC ako ukazovateľa aktivity ochorenia. DR modeluje PP do stavu ESRD podľa súčasného zdravotného stavu (aktívne ochorenie/relaps, remisia, refraktérne ochorenie) podľa štúdie Robson a kol. a upravuje ich ďalej na základe zmien renálnych funkcií (eGFR), pričom zlepšenie eGFR znižuje riziko ESRD. Model zároveň zohľadňuje vyššie riziko ESRD v prvých mesiacoch od začiatku ochorenia a jeho postupné znižovanie v čase, ako aj negatívny vplyv relapsov na renálne funkcie. CDA poznamenala, že modelovanie rizika ESRD na základe zmien eGFR predstavuje výraznú neistotu. Klinický expert pre CDA uviedol, že riziko vzniku ESRD môže závisieť od charakteristík študovanej populácie a naznačil, že modelované prínosy AVA v rámci zníženia rizika ESRD môžu byť nadhodnotenú [42, str. 109]. ERG pre NICE upozornila na to, že existujú významné rozdiely v modelovanej incidencii ESRD v závislosti od zdroja použitého pre základnú pravdepodobnosť a ako preferovaný scenár zvolila prístup založený na údajoch zo štúdie CPRD, keďže ten poskytoval reálnu incidenciu ESRD [29, str. 584]. V rámci odpovede na technické hodnotenie ERG pre NICE poskytol DR dodatočný prehľad literatúry a kalibráciu modelu, ktoré naznačujú, že reálna incidencia ESRD sa pravdepodobne nachádza niekde medzi hodnotami v základom scenári DR a hodnotami na základe údajov CPRD. Zvolený zdroj dát pre modelovanie prechodu pacientov do stavu ESRD predstavuje zdroj neistoty, pričom nastavenie na základe údajov CPRD považujeme za konzervatívne. Zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 21,5-tisíc €/QALY a voči RTX o 21,2-tisíc €/QALY.

Neakceptujeme zvolený pomer dodatočného rizika vzniku ESRD po relapse podľa DR (HR = 0,9 zo štúdie Gercik a kol.) na základe zvýšenia alebo zníženia eGFR po relapse. Pomer rizika vzniku ESRD sme zmenili na kombinovaný odhad (z angl. pooled estimate) a zároveň sme použité HR zmenili z pôvodnej hodnoty pre kombinovaný odhad 0,955 na 0,947, ktoré predstavuje kombinovanú hodnotu iba zo štúdií Gercik a kol. [45] a Brix a kol. [54]. Hodnotiaca komisia pre NICE poznamenala, že ICUR je citlivý na zvolený zdroj pre HR a dospela k záveru, že analýzy DR využívajúce individuálne aj kombinované HR sú relevantné pre rozhodovací proces [32, str. 11]. NIHO preferovaná kombinovaná hodnota pre HR (0,947) je v súlade s očakávaniami klinického experta osloveného CDA [42, str. 109]. ERG pre NICE poznamenala, že z metodologického hľadiska považuje za najvhodnejšie kombinovať iba štúdie Gercik a Brix, nakoľko ostatné dostupné štúdie neboli dostatočne porovnateľné z hľadiska definície ESRD a spôsobu merania eGFR [29, str. 584]. Uvedená zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 27,5-tisíc €/QALY a voči RTX o 27,2-tisíc €/QALY.

Akceptujeme s neistotou DR modelovanie vplyvu relapsov na hodnotu eGFR. DR na základe názoru klinických odborníkov zo zahraničia (Holandsko, Južná Kórea a Portugalsko) predpokladá zníženie eGFR o 18 ml/min pri každom nasledujúcom relapse, na základe čoho je následne aj upravená miera rizika ESRD. Klinický odborník pre CDA uviedol, že je realistické uvažovať pokles eGFR o 10 ml/min a v niektorých prípadoch aj až o 20 ml/min pri každom následnom relapse [42, str. 113], na základe čoho CDA zvažovala aj alternatívne scenáre. V rámci podania predloženého NICE DR predpokladá pokles eGFR spojený s relapsom o 10 ml/min a zároveň uvádza, že ide o konzervatívne nastavenie vzhľadom na vyjadrenie DR oslovených klinických odborníkov o možnom poklese až o 20 ml/min [29, str. 116]. DR predložil NICE aj alternatívne scenáre s predpokladom poklesu eGFR o 5 ml/min a 20 ml/min. Zvolená hodnota poklesu eGFR vplyvom relapsu má výrazný vplyv na výsledok. V informatívnom scenári by zmena poklesu eGFR vplyvom relapsu na hodnotu 10 ml/min zvyšovala ICUR AVA voči CYC + GC aj RTX + GC o 12,8-tisíc €/QALY. Pri ostatných nastaveniach NIHO (uvedené v časti 5.2.2) by táto zmena mala vplyv na nákladovo efektívnu úhradu, ktorá by zodpovedala ■■■ % zľave z požadovanej úhrady za balenie AVA.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Neakceptujeme modelovanie prínosu zníženej mortality v ramene AVA vďaka nižšiemu výskytu nežiaducich udalostí – infekcií podľa DR. V štúdiu ADVOCATE nebol identifikovaný štatisticky významný rozdiel vo výskyte infekcií súvisiacimi s úmrtiami medzi porovnávanými ramenami, a preto predpoklad dodatočného prínosu AVA v znížení mortality prostredníctvom nižšieho výskytu infekčných komplikácií nie je dostatočne klinicky podložený. Z tohto dôvodu sme nastavili úroveň mortality spojenú s infekciami na úroveň komparačného ramena. Taktiež FEM model, ktorý DR predložil v rámci zahraničných hodnotení SÚKL [3, str. 50] a CDA [42, str. 107] nezahŕňa nadmernú mortalitu spojenú s vyšším výskytom infekcií. Uvedená zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 20,8-tisíc €/QALY a voči RTX o 20,6-tisíc €/QALY.

Ostatné nastavenia DR **akceptujeme**.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme hodnoty utilít v predloženej analýze z údajov EQ-5D-5L meraných priamo v štúdiu ADVOCATE. S cieľom zabezpečiť konzistentnosť s predchádzajúcimi NIHO hodnoteniami a v súlade s NICE odporúčaniami [55] sme použili údaje EQ-5D-3L získané metódou krížového mapovania. Uvedomujeme si odbornú diskusiu o vhodnosti použitia údajov EQ-5D-5L a ich potenciálne prínosy, avšak do času jednoznačného prijatia a validácie príslušnej hodnotovej sady (z angl. value set) považujeme za vhodnejšie zachovať použitie údajov EQ-5D-3L. V rámci hodnotenia NICE [29, str. 409] predložil DR údaje o kvalite života EQ-5D-3L, ktoré boli získané prostredníctvom krížového mapovacieho algoritmu metódou podľa van Hout [56], čo považuje ERG za akceptovateľný postup v súlade s NICE. Tento prístup zabezpečuje metodologickú konzistentnosť a porovnateľnosť výsledkov naprieč hodnoteniami. Uvedená zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 11,2-tisíc €/QALY a voči RTX o 11,1-tisíc €/QALY.

Akceptujeme predložené modelovanie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Preferovali by sme zapracovanie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku z publikácie Ara a Brazier (2010) podľa jednotlivých rokov namiesto päťročných vekových intervalov, a tiež zohľadnenie percentuálneho zastúpenia mužov a žien podľa údajov z klinickej štúdie ADVOCATE. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme použitie rozdielnych utilít medzi ramenami, hoci v štúdiu ADVOCATE nebol popísaný klinicky významný rozdiel v kvalite života medzi ramenami. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou hodnoty utilít v rámci jednotlivých stavov ochorenia podľa DR. Hodnotu utility priradenú stavu relapsu v ramene AVA považujeme za klinicky neplauzibilnú, pretože je vyššia než utilita priradená stavu aktívneho ochorenia. Relaps predstavuje zhoršenie aktivity ochorenia, ktoré je spravidla spojené so zhoršením zdravotného stavu pacienta, vyššou symptomatickou záťažou a potrebou intenzifikácie liečby, a preto by mal byť sprevádzaný nižšou alebo podobnou kvalitou života ako aktívne ochorenie. Použitie vyššej utility pre relaps nezodpovedá prirodzenému priebehu ochorenia a môže skresľovať hodnotenie kvality života pacientov v tomto stave. ERG pre NICE uviedla, že tento rozdiel utilít môže byť spôsobený malým počtom pozorovaní v ukazovateli kvality života pre stav relapsu [29, str. 409]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.6 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. Time On Treatment, TOT)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na intervenciu a komparátory

Neakceptujeme jednotkové náklady na balenie komparátora RTX. Náklady sme upravili v súlade s aktuálnou výškou úhrad za RTX v zozname kategorizovaných liekov 1.5.2026 – 31.5.2026. Zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR AVA voči RTX + GC.

Akceptujeme s neistotou DR modelované dodržiavanie liečby (z angl. compliance) pre AVA, prednizón a ich placebo alternatívy, ktoré vyplývajú z údajov klinickej štúdie ADVOCATE. Pacienti v ramene AVA mali výrazne nižšiu mieru dodržiavania liečby zodpovedajúcej placebo prednizónu (89,5 %) ako pre prednizón v ramene s komparátorom (98,4 %). DR uviedol, že príčina tohto rozdielu nie je známa. Dôvodom podľa DR by mohla byť lepšia kontrola ochorenia v ramene s aktívnou liečbou, a teda nižšia ochota pacientov užívať kortikosteroidy. Zároveň bol medzi ramenami výrazný rozdiel v dodržiavaní aktívnej liečby, t. j. v ramene intervencie AVA (86,4 %) a v ramene komparátora prednizón (98,4 %). Vzhľadom k nižšiemu výskytu AE súvisiacich s GC v ramene AVA je menej pravdepodobné, že pacienti užívajúci AVA by mali v menšej miere dodržiavať liečbu ako pacienti v komparačnom ramene, ktorí užívali vyššie dávky GC. Neistota plynie z rozdielu v dodržiavaní liečby medzi ramenami, ktoré však nemusí zodpovedať klinickej praxi. Zároveň by v informatívnom scenári zmena compliance AVA v ramene AVA na úroveň prednizónu v ramene komparátora (98,4 %) zvyšovala ICUR AVA voči CYC + GC aj RTX + GC o 18,1-tisíc €/QALY. Pri ostatných nastaveniach NIHO (uvedené v časti 5.2.2) by táto zmena mala vplyv na nákladovo efektívnu úhradu, ktorá by zodpovedala ■ % zľave z požadovanej úhrady za balenie AVA.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme zahrnutie odpadu za CYC a RTX, pri ktorých spotrebe DR modeloval priemernú váhu a BSA pacientov. Preferovali by sme zahrnutie odpadu súvisiace s dávkovaním liečiv na základe log-normálneho rozdelenia váhy v populácii. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme nastavenie DR, v ktorom nemodeloval zahrnutie odpadu na AVA. Odpad za AVA sme zahrnuli do celkových nákladov na intervenciu, pričom sme predpokladali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia AVA pri zohľadnení diskontácie podľa vzorca:

$$\frac{1}{2} * \text{náklady za jedno balenie} * \frac{\text{diskontované celkové náklady za liek}}{\text{nediskontované celkové náklady za liek}}$$

Zmena zvýšila ICUR AVA voči CYC + GC o 8-tisíc €/QALY a voči RTX + GC 7,9-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Akceptujeme s neistotou modelovanie nákladov na monitorovanie jednotlivých zdravotných stavov vo FEM. Frekvencia jednotlivých zdravotníckych výkonov (napr. návštevy lekára, zobrazovacie vyšetrenia vrátane CT a ďalšie diagnostické výkony) bola stanovená na základe percentuálneho zastúpenia výkonov odvodeného z dát pre Spojené kráľovstvo. Prenos týchto údajov do slovenského kontextu bez lokálnej validácie klinickými odborníkmi môže viesť k neistote v odhade nákladov na monitorovanie zdravotného stavu v predloženej analýze, avšak náhodné zmeny frekvencií výkonov nemali významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou modelovanie nákladov na hospitalizácie vo FEM. Náklady na hospitalizácie boli v modeli stanovené na základe priemerného nákladu na jeden deň hospitalizácie na základe celoslovenskej referenčnej sadzby, ktorý bol vynásobený počtom dní hospitalizácie pozorovaných v klinickej štúdií ADVOCATE. Tento prístup však nereflexuje spôsob úhrady hospitalizačnej starostlivosti v slovenskom zdravotníckom systéme, kde sú hospitalizácie štandardne hradené prostredníctvom DRG skupín (z angl. Diagnosis Related Groups). V rámci tohto systému sú hospitalizačné prípady zaraďované do skupín s priradenou relatívnou váhou určujúcou fixnú úhradu za hospitalizačný prípad. Náklady preto v praxi nezávisia lineárne od presného počtu dní hospitalizácie, ale od zaradenia prípadu do príslušnej DRG skupiny. Tieto náklady možno upravovať podľa počtu dní nad rámec

definovaného časového rozsahu úpravou relatívnej váhy individuálne určenej pre konkrétny hospitalizačný prípad. Použitý prístup preto môže viesť k neistote v odhade nákladov na hospitalizácie v predloženej analýze.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Celkovo FEM pracuje spoľahlivo, pričom výsledky sa prepočítavajú automaticky a bezprostredne po zmene vstupných parametrov. Identifikovaná bola chyba pri výpočte počtu pacientov prechádzajúcich do stavu relapsu v skupine s RTX (v oboch ramenách), ktorá bola následne opravená zo strany DR. V modeli sa však vo viacerých prípadoch nachádzajú fixné hodnoty namiesto odkazov na bunky alebo výpočty z dostupných dát, pričom ich zdroj a opodstatnenie nie sú vždy dostatočne zdokumentované. To je z hľadiska pochopenia modelu zmätočné a časovo neefektívne. Zároveň niektoré bunky a výpočty nemajú zjavné prepojenie na výsledky modelu a chýba ich vysvetlenie. Taktiež spôsob modelovania nákladov na intervenciu, ostatné komparátory a ich podanie podľa DR zvyšuje celkovú neistotu výsledku, nakoľko pri spoločnom modelovaní nie je možné presne vyhodnotiť, koľko z celkových nákladov predstavujú náklady na liečivo a koľko náklady na jeho podanie, čo zvyšuje neistotu pri výpočte nákladov vrátane zahrnutého odpadu pre AVA. Preferovali by sme modelovanie nákladov na lieky a ich podanie samostatne. Informácie uvedené vo FER miestami neboli dostatočné pre úplné pochopenie niektorých nastavení vo FEM.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 4: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	AVA+CYC	CYC+GC	AVA+RTX	RTX+GC
Roky života (nediskontované)	9,76	9,31	9,76	9,31
QALY				
Aktívne ochorenie	0,21	0,22	0,21	0,22
Remisia	2,86	2,37	2,86	2,37
Relaps	0,42	0,39	0,42	0,39
ESRD	1,48	1,64	1,48	1,64
Spolu	4,97	4,61	4,97	4,61
Náklady (EUR)				
Aktívne ochorenie				
Lieky + podanie liekov	15 955	252	18 803	3 110
Manažment ochorenia (monitoring)	175	179	168	171
Remisia				
Lieky + podanie liekov	31 402	453	31 579	623
Manažment ochorenia (monitoring)	570	500	563	492
Relaps				
Lieky + podanie liekov	307	300	3 679	3 718
Manažment ochorenia (monitoring)	330	311	322	303
Náklady na hospitalizáciu	8 551	10 589	8 551	10 589
Náklady na ESRD	61 630	68 214	61 630	68 214
Spolu	118 920	80 797	125 295	87 221
	AVA+CYC vs. CYC+GC		AVA+RTX vs. RTX+GC	
Inkrementálne QALY	0,36		0,36	
Inkrementálne náklady (EUR)	38 122		38 074	
ICUR (EUR/QALY)	106 726		106 591	
Prahová hodnota v EUR ¹⁴	120 072		120 072	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR voči komparátoru CYC, voči ktorému vychádza nižšia nákladovo efektívna úhrada AVA. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Odstránenie zníženej mortality v dôsledku nižšieho výskytu infekcií v ramene AVA (-137,2-tisíc €/QALY).
- Zmena zdroja HR pre modelovanie ESRD na základe zmien eGFR po relapse (-137,1-tisíc €/QALY).
- Zmena zdroja dát pre modelovanie prechodu do stavu ESRD (-124,6-tisíc €/QALY).

¹⁴ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

- Odstránenie prínosu AVA v prechode z aktívneho ochorenia do stavu remisie (-35-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie odpadu k nákladom na AVA (-23,3-tisíc €/QALY).
- Zmena nástroja na meranie utilít v štúdiu ADVOCATE (-18,6-tisíc €/QALY).
- Zmena výšky úhrady RTX podľa aktuálneho ZKL (zanedbateľný vplyv).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje AVA voči CYC + GC ICUR vo výške 355,4-tisíc €/QALY a voči RTX + GC ICUR vo výške 354-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 72-tisíc €/QALY. AVA dosahuje klinický prínos voči CYC + GC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ € a voči RTX + GC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■■ €.

Aby Tavneos bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške 5 692,78 €, pričom táto úhrada zodpovedá aj maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Tabuľka 5: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Výsledky	AVA+CYC	CYC+GC	AVA+RTX	RTX+GC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY				
Aktívne ochorenie	■■■	■■■	■■■	■■■
Remisia	■■■	■■■	■■■	■■■
Relaps	■■■	■■■	■■■	■■■
ESRD	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady (EUR)				
Aktívne ochorenie				
Lieky + podanie liekov	■■■	■■■	■■■	■■■
Manažment ochorenia (monitoring)	■■■	■■■	■■■	■■■
Remisia				
Lieky + podanie liekov	■■■	■■■	■■■	■■■
Manažment ochorenia (monitoring)	■■■	■■■	■■■	■■■
Relaps				
Lieky + podanie liekov	■■■	■■■	■■■	■■■
Manažment ochorenia (monitoring)	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na hospitalizáciu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na ESRD	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
	AVA+CYC vs. CYC+GC		AVA+RTX vs. RTX+GC	
Inkrementálne QALY	■■■		■■■	
Inkrementálne náklady (EUR)	■■■		■■■	
ICUR (EUR/QALY)	355 441		354 031	
Prahová hodnota v EUR	72 043		72 043	

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

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj

v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 6: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- **Modelovanie nákladov na intervenciu (AVA) a komparátor (prednizón) na základe údajov o compliance z klinickej štúdie ADVOCATE**, pričom vyššia compliance v komparačnom ramene s prednizónom bola považovaná za klinicky málo plauzibilnú vzhľadom na očakávaný vyšší výskyt nežiaducich účinkov GC.
- **Modelovanie poklesu hodnoty eGFR po každom ďalšom relapse**, nakoľko odhad vplyvu relapsu na hodnotu eGFR sa opiera najmä o názory klinických odborníkov a pohybuje sa v rôznych rozsahoch. Výber hodnoty má významný vplyv na výsledok.
- **Zvolené hodnoty utilít v rámci modelovania kvality života u pacientov v stavoch aktívneho ochorenia a relapsu v ramene AVA**, nakoľko vyššia utilita pre stav relapsu v ramene AVA bola považovaná za klinicky neplauzibilnú vzhľadom na prirodzený priebeh ochorenia.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- **Modelovanie prínosu AVA na základe dát klinickej štúdie ADVOCATE**, ktorej obmedzené trvanie, nezrelosť dát, dizajn liečby, súbežné podávanie GC a nedostatok dlhodobých údajov zvyšovali neistotu klinického dôkazu aj interpretácie samotného účinku AVA.
- **Modelovanie prínosu AVA aj na základe ukazovateľov, ktoré neboli priamo súčasťou predloženej klinickej štúdie ADVOCATE** (napr. pravdepodobnosť prechodu do stavu ESRD).
- **Modelovanie prechodu pacientov do refraktérneho stavu** po nedosiahnutí remisie v druhom cykle indukčnej liečby a **modelovanie opakovanie liečby pacientov v relapse** bez zohľadnenia úrovne/závažnosti relapsu u pacienta.
- **Modelovanie nákladov na monitorovanie jednotlivých zdravotných stavov vo farmakoekonomickom modeli**, pri ktorom frekvencia jednotlivých zdravotníckych výkonov vychádzala z údajov o využívaní zdravotnej starostlivosti zo Spojeného kráľovstva a prenos týchto údajov do slovenského kontextu bez lokálnej validácie klinickými odborníkmi môže viesť k neistote.
- **Modelovanie nákladov na hospitalizácie vo farmakoekonomickom modeli** bolo založené na priemernom dennom náklade a dĺžke hospitalizácie zo štúdie ADVOCATE, pričom nereflektovalo slovenský DRG systém úhrad, čo predstavuje neistotu v odhade reálnych hospitalizačných nákladov.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

- **Neakceptujeme** modelované náklady na farmakoterapiu (náklady na lieky a podanie bez následnej liečby). Náklady sme upravili podľa FEM v NIHO nastavení.
- **Neakceptujeme** predpoklad DR o zaradení lieku Tavneos do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 01.01.2026. Odhad dátumu vstupu do ZKL zo strany DR považujeme vzhľadom na čas publikovania hodnotenia za nereálny. Preto reportujeme dopad na rozpočet vo forme plávajúcich rokov (Tabuľka 7), ktoré sú menej závislé od neistého termínu vstupu. Výsledky môžu byť ovplyvnené zmenami v počte liečených pacientov medzi analýzou a skutočným vstupom do ZKL, avšak vzhľadom na očakávaný malý dopad týchto zmien ich nepovažujeme za významnú limitáciu.
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad DR o konštantných hodnotách prevalencie a incidencie v nasledujúcich piatich rokoch. Na základe údajov z NCZI o spotrebe liekov na liečbu GPA/MPA sme identifikovali medziročné nárasty a poklesy v počte pacientov. Avšak v rámci údajov NCZI mohlo dôjsť k dvojitému započítaniu pacientov a preto nevieme identifikovať presné medziročné zmeny v počte pacientov.
- **Akceptujeme s neistotou** DR predpoklad o percentuálnom zastúpení incidentných pacientov so závažnou formou GPA/MPA. Hodnota incidencie pacientov s GPA/MPA bola prevzatá z hodnotenia NICE (TA825), zatiaľ čo údaje o prevalencii vychádzajú z podkladov Českej nefrologickej spoločnosti (ČNS). Takýto prístup, pri ktorom je použitá len čiastková hodnota z jedného zdroja a hoci obsahuje aj zvyšné potrebné parametre (NICE), tieto sú už použité z iného zdroja (ČNS), vedie k nekonzistentnosti súvisiacich vstupných údajov a znižuje celkovú validitu modelu. V prípade alternatívneho prepočtu počtu pacientov vhodných na liečbu z jedného zdroja podľa NIHO (NICE TA825) je počet pacientov vhodných na liečbu podobný ako uvádza DR.
- **Akceptujeme** použitý predpoklad DR o penetrácii trhu. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme** modelovanie čistého dopadu na rozpočet podľa DR.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Tavneos pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške ████████ € a čistý dopad liečby liekom Tavneos vo výške ████████ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z predpokladu DR o nemennej prevalencii a incidencii pacientov v nasledujúcich 5 rokoch od kategorizácie a percentuálnom zastúpení incidentných pacientov so závažnou formou GPA/MPA. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet začínajúcich pacientov	39	83	92
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	-	-	-
Počet pacientov spolu	39	83	92
Náklady na Tavneos pri požadovanej úhrade (5 693 €)	1 811 901 €	3 856 097 €	4 274 228 €
Náklady na Tavneos pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (prednizón v rámci SoC)*	3 588 €	8 611 €	11 046 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade**	1 808 313 €	3 847 486 €	4 263 182 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade**	■	■	■

* Náklady na nahrádzanú liečbu sú uvedené v NIHO nastaveniach FEM a mierne sa líšia od nákladov podľa DR, avšak tento rozdiel má zanedbateľný dopad na rozpočet.

** V klinickej praxi budú v rámci nákladov započítané aj náklady na CYC a RTX a ich podanie, avšak tieto náklady neuvažujeme, nakoľko ich DR nemodeloval.

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Pre pacientov s AAV predstavujú ekonomické a sociálne dôsledky ochorenia významnú záťaž, ktorá ovplyvňuje nielen ich každodenný život, ale aj život ich príbuzných. Štandardná indukčná liečba AVV zahŕňa CYC alebo RTX v kombinácii s vysokými dávkami GC, ktoré sú spojené so závažnými vedľajšími účinkami, ako sú infekcie, osteoporóza, hypertenzia a iné. Existuje preto vysoká potreba terapeutík umožňujúcich zníženie alebo vynechanie GC. Odborníčka oslovená NIHO očakáva od prídavnej liečby AVA zosilnenie účinku SoC (adjuvanciu) za súčasného zníženia dávok GC. Očakávanie potenciálneho prínosu AVA uvádza aj Česká asociácia pre vzácne ochorenia [57].

Klinické dáta nepreukázali prínos AVA v navodení remisie (primárny ukazovateľ) u pacientov s AAV v porovnaní so súčasťou štandardnou liečbou so znižujúcimi sa dávkami GC, v uvedenom ukazovateli bola preukázaná len non-inferiorita. Identifikovaný bol prínos AVA v dlhodobom časovom horizonte liečby pri udržiavaní remisie pri nižších kumulatívnych dávkach GC. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie AVA, z pohľadu bezpečnosti sme neidentifikovali významné riziká. Bezpečnostný profil AVA bol porovnateľný s komparátorom s mierne priaznivejším účinkom AVA, pričom najzávažnejšími vedľajšími účinkami AVA boli poruchy funkcie pečene a pneumónie, ktoré boli podľa EMA považované za zvládnuteľné pri adekvátnom monitoringu [34]. Liečba AVA v štúdiu ADVOCATE viedla k nižšej kumulatívnej toxicite GC – v 13. a 26. týždni v porovnaní s komparátorom. Tento efekt súvisí s výrazne nižšou kumulatívnou dávkou GC v ramene AVA (1 348,9 mg vs. 3 654,5 mg). Pacienti v ramene komparátora dostávali GC, ktorých podávanie bolo plánované v rámci dávkovacej schémy štúdie a záchranné dávky GC, zatiaľ čo v ramene AVA dostávali iba záchranné GC. Podmienky podávania záchranných GC boli stanovené v rámci protokolu štúdie ADVOCATE. Nižšie skóre GTI teda odráža schopnosť AVA znížiť expozíciu protokolovým GC pri zachovaní klinickej účinnosti.

Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

V rámci hodnotenia neboli identifikované aspekty implementácie AVA, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty, etické presvedčenie lekárov a pod.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Užívanie AVA nepredstavuje zvýšenú organizačnú záťaž pre zdravotníckych pracovníkov. Liek sa podáva perorálne a pacient si ho administruje sám. Pacienti sú už v súčasnosti pod pravidelným dohľadom špecialistov.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu IO nie je stanovené žiadne preskripčné obmedzenie vzhľadom na nešpecifické príznaky ochorenia. DR predpokladá, že liek bude predpisovať ošetrojúci špecialista. Podľa klinických prejavov ochorenia to môže byť napr. (ale nie len) nefrológ, reumatológ alebo pneumológ. Oslovená odborníčka potvrdila, že liečbu liekom AVA by mal iniciovať špecialista (reumatológ, pneumológ, nefrológ alebo otorinolaryngológ). Hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odporúčame stanoviť preskripčné obmedzenie (resp. úhradu len pri indikovaní liečby v špecializovaných pracoviskách) z dôvodu špecifického raritného (z angl. orphan) ochorenia.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie združujúcej slovenských pacientov. Zo zahraničných hodnotení NICE a SÚKL evidujeme, že zo strany pacientov je dopyt po hodnotenom liečive, keďže súčasná štandardná liečba je spojená s výskytom nežiadúcich vedľajších účinkov spojených s vysokými dávkami GC a imunosupresív.

Pacientska organizácia Vasculitis UK nepredpokladala predĺženie života pacientov s AAV, ale zlepšenie ich kvality vzhľadom na zníženú potrebu užívania GC a s tým spojenými nežiadúcimi účinkami [40]. Väčšina pacientov však zatiaľ nemala skúsenosti s AVA. Pacienti očakávajú liečbu, ktorá by im umožnila viesť plnohodnotnejší život s menším fyzickým a psychickým zaťažením, minimalizovala vedľajšie účinky a podporila ich nezávislosť a sociálne fungovanie. Skúsenosti s tradičnými terapiami sú prevažne negatívne, čo zvyšuje motiváciu pacientov hľadať nové, šetrnejšie terapeutické možnosti.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Oslovená klinická odborníčka uvádza, že existujú pacienti, ktorí v hodnotenej indikácii nemajú prístup k dostupným terapiám. Konkrétne ide o novo-diagnostikovaných a relabujúcich pacientov, ktorým bola indikovaná indukčná liečba RTX, avšak mali alergickú reakciu na toto liečivo. AVA však nebude predstavovať alternatívnu liečbu pre týchto pacientov vzhľadom na skutočnosť, že podľa IO je možné podávať AVA iba v kombinácii s RTX a nie samostatne.

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

Neidentifikovali sme negatívny dopad technológie na každodenný život a schopnosť pracovať.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient by mal rozumieť, aké sú príznaky ochorenia a aké môžu byť nežiaduce účinky liečby. Jemu aj jeho blízkym je potrebné vysvetliť, v čom môže liečivo zlepšiť a skvalitniť život, ako dlho bude potrebné ho užívať a aké sú ciele a mílniky liečby. Pacient má byť zároveň pod pravidelným dohľadom špecialistu na liečbu AAV.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

AVA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou a závažnou formou GPA alebo MPA. AVA sa neodporúča používať u pacientov s ťažkým poškodením pečene alebo aktívnym závažným infekčným ochorením, pretože jeho použitie môže zvýšiť riziko závažných infekcií alebo hepatálnej toxicity. Pri výskyte závažnej infekcie je vhodné zvážiť dočasné prerušenie liečby. AVA sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, nakoľko jeho bezpečnosť nie je u tejto skupiny dostatočne popísaná.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR. Farmakoekonomický rozbor lieku Tavneos a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 37392 – typ A1P – Tavneos (avakopan). Dostupné 11/2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37392>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] UpToDate: Falk RJ, Merkel PA, Talmadge, EKJ.: Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate 2025; Dostupné 11/2025 z: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis:clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- [3] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv. Spisová značka SUKLS251154/2024. Dostupné 11/2025 z : https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis& idspis=860258347.
- [4] Tampe D, Korsten P, Ströbel P, Hakroush S, Tampe B. Comprehensive analysis of sex differences at disease manifestation in ANCA-associated glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2021 Sep 23;12:736638. doi:10.3389/fimmu.2021.736638. PMID: 34630417; PMCID: PMC8495213. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8495213/pdf/fimmu-12-736638.pdf>.
- [5] Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e002949. doi:10.1136/rmdopen-2022-002949. PMID: 36894194; PMCID: PMC10008447. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10008447/pdf/rmdopen-2022-002949.pdf>.
- [6] Yeo L, Naheed A, Richards C, Ciurtin C. Childhood-onset ANCA-associated vasculitis: from genetic studies to advances in pathogenesis, classification and novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 22;25(24):13704. doi:10.3390/ijms252413704. PMID: 39769465; PMCID: PMC11676361. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11676361/pdf/ijms-25-13704.pdf>.
- [7] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):30–47. doi:10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642. Dostupné 05/2026 z: <https://ard.eular.org/action/showPdf?pii=S0003-4967%2824%2900387-X>.
- [8] Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021 Apr 1;10(7):1446. doi:10.3390/jcm10071446. PMID: 33916214; PMCID: PMC8037363. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8037363/pdf/jcm-10-01446.pdf>.
- [9] Ahn SS, Lee SW. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a review of recent guidelines. *J Rheum Dis.* 2023 Apr 1;30(2):72–87. doi:10.4078/jrd.2022.0002. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37483479; PMCID: PMC10324935. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10324935/pdf/jrd-30-2-72.pdf>.
- [10] Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(Suppl 1):i14–22. doi:10.1093/ndt/gfv022. PMID: 25805746. Dostupné 05/2026 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805746/>.
- [11] Liao QQ, Ren YF, Zhu KW, Qin D, Mo YJ, Cong S, Wu J, Wang CY, Cui XJ, Xu HZ, Guo LZ, Zhang YY, Song HX, Zhang W, Yang Z, Tang YF, Li ZJ, Xie ZN, Li LM, Wang HJ, Zhou MM, Wei FN, Chen P, Shi YH. Long-term prognostic factors in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a 15-year multicenter retrospective study. *Front Immunol.* 2022 Jun 30;13:913667. doi:10.3389/fimmu.2022.913667. PMID: 35844610; PMCID: PMC9279612. Dostupné 05/2026 z: https://www.researchgate.net/publication/361640795_Long-Term_Prognostic_Factors_in_Patients_With_Antineutrophil_Cytoplasmic_Antibody-Associated_Vasculitis_A_15-Year_Multicenter_Retrospective_Study.
- [12] Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurischou M, Flossmann O, Hauser T, Hruskova Z, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Åkesson A, Westman K; EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jun 30;38(7):1655–1665. doi:10.1093/ndt/gfac320. PMID: 36617233. Dostupné 05/2026 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36617233/>.
- [13] ANCA-Associated Vasculitis Risk Factors. *Rare Disease Advisor*, Dostupné 11/25 z: <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/anca-associated-vasculitis-risk-factors/>.
- [14] He P, Hu JP, Tian XJ, He LJ, Sun SR, Huang C. Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatology (Oxford).*

2021 Mar 2;60(3):1067-1079. doi:10.1093/rheumatology/keaa667. PMID: 33677596. Dostupné 05/2026 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677596/>

[15] Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21109517. Dostupné 05/2026 z: [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)14650-X/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)14650-X/abstract).

[16] KDIGO. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(Suppl 3S):S71-S116. Dostupné 05/2026 z: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00744-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00744-5/fulltext).

[17] Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP. Update in the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: recent developments and future perspectives. *Int J Rheumatol.* 2021;2021:5534851. doi:10.1155/2021/5534851. PMID: 33927768; PMCID: PMC8049818. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8049818/pdf/IJR2021-5534851.pdf>.

[18] Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy. Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky. Dostupné 02/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?spdtp>

[19] Tobiáš D, Brázdilová K, Killinger Z, Payer J. Mikroskopická polyangiitída. *Vnitr Lék.* 2020;66(4):249-252. doi:10.36290/vnl.2020.069. Dostupné 05/2026 z: <https://casopisvniitnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/04/06.pdf>.

[20] Bánska K. Eozinofilné ochorenia pľúc. *Interná med.* 2022; 22 (11): 482-485. Dostupné 05/2026 z: <https://www.amedisk.sk/?amedicontroller=magazine&amedimethod=content&amediid=10616>.

[21] UpToDate: Merkel PA, Kaplan AA, Falk, RJ: Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. UpToDate 2025; Dostupné 11/2025 z: <https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy>

[22] ŠÚKL, Endoxan: SÚHR CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 11/2025 z : <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00823038.pdf>.

[23] EMA; Mabthera: SÚHR CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 11/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf.

[24] MZ SR, Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov - Imasup, Immunoprin, Imuran od 6.10.2025 do 31.3.2026. Dostupné 02/2026 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>.

[25] EMA; Tavneos: Authorisation details. Dostupné 11/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavneos#authorisation-details>

[26] Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guidelines for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology.* 73(8):1366-1383. Dostupné 05/2026 z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12327957/pdf/nihms-2099600.pdf>.

[27] EMA; Tavneos: SÚHR CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU. Dostupné 11/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_sk.pdf

[28] ČPFS, „Granulomatóza s polyangiitidou (GPA). Doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění,“ 2025. Dostupné 02/2026 z: <https://www.plicnilekarstvi.cz/novinka/2557/aktualizace-doporucenych-postupu-sekce-intersticialnich-plicnich-procesu/>

[29] NICE; Final Appraisal consultation 2 committee papers [ID1581]; 2022; Dostupné 11/2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11198052974>

[30] NCZI, Účet poistenca, rok 2023, Dostupné 01/2026 z : https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[31] Tavneos (Avacopan). Amgen 2024. Dostupné 11/2025 z: <https://www.tavneos.com/about-anca-associated-vasculitis>

- [32] NICE. *Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis*. Technology Appraisal Guidance TA825. Dostupné 02/2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/documents/final-appraisal-determination-document>
- [33] Jayne DRW, Bruchfeld A, Harper L, Schall TJ, Bekker P, Ferraro AJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis (ADVOCATE). *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609. Dostupné 05/2026 z: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2023386>.
- [34] EMA. Tavneos: EPAR – Orphan medicine assessment report (initial authorisation) (Procedure No. EMEA/H/C/005523/0000). European Medicines Agency. 2022. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tavneos-epar-orphan-medicine-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- [35] CHEMOCENTRYX, Inc. Protocol CL010_168 (Amendment 4.0): A randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 (avacopan) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine [clinical trial protocol]. ChemoCentryx, Inc., 2019. Dostupné 11/2025 z: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/27/NCT02994927/Prot_000.pdf
- [36] Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, Buttgerit F, Choi HK, DiCaire JF, Gelfand JM, Heaney LG, Lightstone L, Lu N, Murrell DF, Petri M, Rosenbaum JT, Saag KS, Urowitz MB, Winthrop KL, Stone JH. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):543-546. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210002. PMID: 27474764. Dostupné 05/2026 z: <https://spiral.imperial.ac.uk/server/api/core/bitstreams/299917cd-7102-43e2-8173-91462de43044/content>.
- [37] Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):388. doi: 10.1056/NEJMx230010. PMID: 33596356. Supplementary appendix. Dostupné 05/2026 z: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2023386/suppl_file/nejmoa2023386_appendix.pdf.
- [38] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [39] Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovinsky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1905-1913. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249. PMID: 23873876. Dostupné 05/2026 z: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/72/12/1905.full.pdf>.
- [40] NICE; Appraisal consultation 2 committee papers [ID1581]; 2022; Dostupné 11/2025 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11198052973>
- [41] SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Avacopan (Tavneos®): Advice – SMC2578; 13 Nov 2023. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma UK Ltd., 2023. Dostupné 11/2025 z: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7938/avacopan-tavneos-final-oct-2023-for-website.pdf>
- [42] CADTH Reimbursement Recommendation Avacopan (Tavneos). *Canadian Journal of Health Technologies*. 2023, Volume 3 Issue 8. DOI: <https://doi.org/10.51731/cjht.2023.723>. Dostupné 02/2026 z: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0732/SR0732>
- [43] EMA; Assessment report: Tavneos (avacopan). Procedure No. EMEA/H/C/005523/0000. Amsterdam: EMA, 2022. Dostupné 11/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavneos>
- [44] DR. OBCHODNÉ TAJOMSTVO - PHMR, „An Investigation of the Adverse Outcomes and Resource Use Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (AAV) in England and Their Relationship with Glucocorticoid (GC) Treatment: A Clinical Practice Research Datalink,“ 2019.
- [45] Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, Cakalagaoglu F, Saglam A, Aybi O, Kardas RC, Soypacaci Z, Kabadayi G, Yildirim T, Kurut Aysin I, Karadag O, Akar S. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):675-676. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216742. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32041747. Dostupné 05/2026 z: [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)01419-5/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)01419-5/abstract).
- [46] Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):177-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203927. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24243925. Dostupné 05/2026 z: [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(24\)09745-0/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(24)09745-0/abstract)

- [47] Štatistický úrad Slovenskej republiky, „Úmrtnostné tabuľky (roky 1996 - 2023). Dostupné 11/2024 z: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/ut/p/z1/7VTNdqIwFH4VN2zNBVS008BqqYwKVKtsPBFSSxsJw4-O80bzCrPti00g0x-nLXrOLGYzHOWG3O-79ybfTZCPFsiP8S7a4DxiMab8e-l3Vo5mdQ1D1qFrzBWwtLErjxxnaPUUdFsHGM005J_DN4f6VUuzAbr2sA2Wfj.
- [48] National Institute for Health and Care Excellence (2020). Patiromer for treating hyperkalaemia (TA623): Final appraisal document – committee papers. Dostupné 03/26 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/evidence/final-appraisal-document-committee-papers-pdf-7080009086>
- [49] R. Ara a J. Brazier, „Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available,“ *Value Health.*, sv. 14, č. 4, pp. 539-545, 2011. Dostupné 05/2026 z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)00036-7/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)00036-7/pdf)
- [50] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.4.2025 – 30.4.2025, Dostupné 03/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [51] National Institute for Health and Care Excellence (2014). Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (TA308): Final appraisal determination. Dostupné 03/2026 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308/resources/vasculitis-antineutrophil-cytoplasmic-antibody-associated-rituximab-with-glucocorticoids-final-appraisal-determination-document2>
- [52] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku. Dostupné 03/2026 z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [53] DR. OBCHODNÉ TAJOMSTVO - PHMR, „An Investigation of the Adverse Outcomes and Resource Use Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (AAV) in England and Their Relationship with Glucocorticoid (GC) Treatment: A Clinical Practice Research Datalink,“ 2019.
- [54] Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, Jabs WJ, Özcan F, Wendt R, Hausberg M, Sellin L, Panzer U, Huber TB, Waldherr R, Hopfer H, Stahl RAK, Wiech T. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018 Dec;94(6):1177-1188. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.020. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30385041. Dostupné 05/2026 z: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(18\)30552-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(18)30552-0/fulltext).
- [55] NICE: Use of the EQ-5D-5L value set for England: NICE position statement (ECD16). Dostupné 03/2026 z: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd16/chapter/position-statement>
- [56] van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012;15(5):708-15. Dostupné 05/2026 z: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2812%2900058-7>
- [57] Vstup patientskej organizácie: Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s. dodaný DR v rámci žiadosti jej príloh na účely kategorizácie. ID 37392 – typ A1P – Tavneos (avakopan). Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky

Liečivo avakopan (liek Tavneos) na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (GPA) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA)

Indikácia : v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosamidovým režimom na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (GPA) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Elizabeth Záhová, PhD.
Názov organizácie	Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Pracovná pozícia	Vedúci lekár oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. 2. stabil. klinického stavu, kardiálneho postihnutia, zmiernenie prejavov HDC – sinusitídy, zápalov stredného ucha, epistaxy, plúc, obličiek 3. áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Momentálne mám cca 3-4 pacientov vhodných na túto liečbu 2. nedostatočná supresia podávanou imunosupresívnou c DMARDs liečbou, nutnosť podávania vyšších dávok glukokortikoidov pre

<p>vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>stabilizáciu stavu, nedostatočný efekt rituximabu, alebo alergická reakcia na rituximab, nemám potom inú možnosť liečby</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Postihnutie HDC, postihnutie pľúc, obličiek</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostika ochorenia 2. Podľa orgánových postihnutí výber zahájenia cDMARDs, pri ťažšej forme pulzy metylprednisolonu a cyklofosamid 3. Pri závažných formách biologická liečba rituximabom 4. Pri nedostatočnom efekte cDMARDs, event po pulzoch SM + CF a nutnosti vyššej dávky glukokortikoidov prechod na biol. liečbu rituximabom
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>cDMARDs – metotrexát, azathioprim, mykofenolát mofetil pri nedostatočnom efekte rituximab</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Tí, u ktorých bola indikovaná biol. th rituximabom a mali alergickú reakciu, tam nie je iná možnosť liečby pri aktivizácii, event relapse ochorenia</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Potrebujeme liečiť a to je prvoradé</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Reumatológ, pneumológom, ORL, nefrológ</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Off label schvalovanie liečby – opozdenie o 3 mesiace liečb

Hlavná správa
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nová možnosť liečby pre pacienta • mohla by byť aj ako rescue terapia na oddelení? Pri ťažkých, event . rýchloprogredujúcich formách ochorenia
<p>Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>

Odborníčku sme dodatočne kontaktovali, kvôli objasneniu doplňujúcich otázok, ktoré vznikli v procese hodnotenia lieku Tavneos. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie.

Dodatočná komunikácia emailom

Požadované doplnenia	Odpoveď odborníka	Vyhodnotenie odpovede odborníka
<p>Dátum poslania: 29.10.2025</p> <p>Predpokladáte, že by liek Tavneos (liečivo avakopan) mohol byť používaný ako súčasť indukčnej, udržiavacej liečby alebo oboch?</p>	<p>Dátum odpovede: 31.10.2025</p> <p>Oslovená odborníčka predpokladá použitie lieku Tavneos v oboch prípadoch (v indukčnej aj udržiavacej fázy liečby pacientov s AAV).</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Podrobnejšiu diskusiu týkajúcu sa použitia Tavneosu v rámci indukčnej a udržiavacej liečby uvádzame v časti 3.7.</p>
<p>Aké liečivá sú v súčasnosti v klinickej praxi na Slovensku v predmetnej indikácii pri liečbe závažnej formy ochorenia (život/orgán ohrozujúca forma) používané:</p> <ul style="list-style-type: none"> • v rámci indukčnej, • v rámci udržiavacej liečby? 	<p>Oslovená odborníčka uviedla, že na Slovensku je k dispozícii iba biosimilárna forma rituximabu.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Podrobnejšiu diskusiu týkajúcu sa použitia Tavneosu v rámci indukčnej a udržiavacej liečby uvádzame v časti 3.7.</p>
<p>Aké je odhadované percentuálne zastúpenie týchto liečiv v rámci indukčnej/udržiavacej liečby život/orgán ohrozujúcej formy ochorenia?</p>	-	-

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník s konfliktom záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva AVA v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 24.10.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 31.10.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť zamýšľané podávanie lieku Tavneos v rámci indukčnej a udržiavacej liečby v kontexte požadovaného indikačného obmedzenia.	DR nedostatočne objasnil podávanie lieku Tavneos v kontexte navrhovaného indikačného obmedzenia. Prvotne DR uviedol podávanie lieku pacientom s aktívnou formou AAV, ktorí vyžadujú indukčnú terapiu (pacienti, ktorí nedosiahli remisiu, novo-diagnostikovaní pacienti a pacienti s relapsom). Zároveň DR uviedol, že podľa EULAR odporúčaní sa AVA javí ako účinný v udržiavacej fáze za účelom dosiahnutia trvalej remisie.	Hoci vyjadrenie DR považujeme za rozporuplné, usudzujeme, že prídavná liečba AVA nie je obmedzená výhradne na indukčnú fázu liečby, ale možno s ňou pokračovať aj počas udržiavacej liečby v prípade, ak indukčná liečba zahŕňala RTX alebo CYC. Odpoveď preto akceptujeme.
Objasniť zamýšľané podávanie lieku Tavneos z pohľadu závažnosti ochorenia v kontexte požadovaného indikačného obmedzenia, či je závažná forma GPA alebo MPA chápaná ako život/orgán ohrozujúca forma.	DR neuviedol zamýšľané podávanie lieku Tavneos z pohľadu život/orgán ohrozujúca formy v kontexte navrhovaného indikačného obmedzenia. Upozornil, že pacienti s aktívnou formou GPA alebo MPA, ktorí vyžadujú indukčnú terapiu, môžu byť klasifikovaní ako pacienti s tzv. „závažnou“ formou ochorenia, avšak tento pojem by nemal byť zamieňaný s výlučne život/orgán ohrozujúcou formou. Zároveň poznamenal, že podľa odporúčaní EULAR 2022 a ČPFS 2025 pre liečbu GPA rozhoduje o režime liečby predovšetkým aktívna forma ochorenia, nie terminológia život/orgán ohrozujúceho stavu.	Odpoveď neakceptujeme. Ako je uvedené v časti 3.1 a 3.2.1, medzinárodné odporúčania EULAR (2022) aj KDIGO (2024) rozlišujú liečbu v rámci indukčnej fázy podľa úrovne ohrozenia života alebo orgánov. Taktiež odborná literatúra a dostupné zdroje uvádzajú, že závažnú (z angl. severe) formu ochorenia možno považovať za život/orgán ohrozujúcu. V odpovedi DR zároveň neuviedol zamýšľané podávanie Tavneosu pre konkrétne patientske skupiny z pohľadu život/orgán ohrozujúceho stavu. Nešpecifikovanie pojmu „závažná forma ochorenia“ v indikačnom obmedzení predstavuje interpretačné riziko a môže viesť k použitiu lieku mimo populácie hodnotenej v klinickej štúdii.

		Klinické dôkazy vychádzajú z údajov pacientov s aktívnym ochorením vyžadujúcich indukčnú liečbu, ktorým bol indikovaný RTX/CYC (t. j. liečivá podávané pri život/orgán ohrozujúcom stave. Z tohto dôvodu považujeme za potrebné zväziť vymedzenie závažnosti ochorenia v indikačnom obmedzení.
--	--	--

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 20.03.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 08.04.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť modelované dodržiavanie liečby (compliance) Tavneosu (v intervenčnom ramene) a prednizónu (v ramene komparátora), pričom ide o významný rozdiel medzi ramenami.	DR uviedol, že compliance bola v štúdií ADVOCATE hodnotená na základe porovnania počtu dispenzovaných a vrátených kapsúl pri každej študijnej návšteve. Zároveň uviedol, že príčina rozdielu medzi jednotlivými ramenami nie je známa. DR doplnil, že možným vysvetlením by mohlo lepšie zvládnutie ochorenia u pacientov v ramene s aktívnou liečbou, a teda ich nižšia ochota užívať kortikosteroidy.	Odpoveď akceptujeme.
Objasniť identifikovanú diskrepanciu v modelovaní prínosov vo FEM v rámci podskupín pacientov liečených cyklofosfamidom s glukokortikoidmi a rituximabom s glukokortikoidmi.	DR potvrdil chybné použitie prechodových pravdepodobností v rámci podskupiny RTX a dodal nové podklady, vrátane FER, FEM a BIA.	Odpoveď akceptujeme.