

**Návrh změny výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK k terapii revmatoidní artritidy**

**Hlubková revize systému úhrad**

Ústav v souladu s ustanovením § 39l odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) provádí z moci úřední hloubkovou revizi, ve které se přezkoumává a v případě potřeby mění výše základní úhrady, soulad výší úhrad všech v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely se základní úhradou, jednotnost a účelnost stanovených podmínek úhrady a soulad stanovené výše a podmínek úhrad léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely s tímto zákonem, a to zejména splnění očekávaných výsledků a důvodů farmakoterapie a nákladové efektivity.

Ústav v souladu s ustanovením § 39l odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájí hloubkovou revizi do 3 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady prvního léčivého přípravku zařazeného do dané referenční skupiny.

Hlubková revize se provádí ve společném řízení pro celou referenční skupinu ve lhůtě stanovené podle ustanovení § 39g odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Hlubkovou revizi lze samostatně zahájit a vést i o těch léčivých přípravcích nebo potravinách pro zvláštní lékařské účely, u kterých je vedeno řízení o stanovení, změně nebo zrušení výše a podmínek úhrady, nebo zkrácená revize.

Hlubková revize byla provedena v souladu s ustanovením § 39i, § 39l, § 39b a § 39c zákona o veřejném zdravotním pojištění, přičemž byly zejména posouzeny:

- a) terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jejímuž léčení je určen,
- c) účastníkem řízení předložené hodnocení nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu, s vyjádřením nákladů na 1 pacienta a odhadovaný počet pacientů léčených za rok, a to v případech uvedených v § 15 odst. 9,
- d) veřejný zájem (§ 17 odst. 2),
- e) vhodnost cesty podání, lékové formy, síly a velikost balení,
- f) obvyklé dávkování,

- g) nezbytná délka léčby,
- h) míra součinnosti osoby, které je podáván,
- i) jeho nahraditelnost jiným léčivým přípravkem nebo potravinou pro zvláštní lékařské účely, hrazenou ze zdravotního pojištění a porovnání jejich cen a stanovených úhrad s cenou posuzovaného léčivého přípravku nebo potravin pro zvláštní lékařské účely,
- j) předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění,
- k) doporučené postupy odborných institucí a odborníků, a to vždy z hlediska nákladové efektivity a s ohledem na dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění.

Hodnocení Ústavu je komplexní a je provedeno s ohledem na ustanovení § 39b odst. 2 písm. a) až k) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Uvedená kritéria hodnocení se vztahují ke všem částem uvedeným dále v tomto dokumentu.

Při hodnocení Ústav postupoval rovněž v souladu s vyhláškou č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“) a vyhláškou č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“).

#### **Držitelé registračního rozhodnutí:**

##### **Galapagos NV**

IČ: 0466.460.429

Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen,  
Belgické království

*Zastoupena:*

**Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.,**

IČ: 28171276

Na strži 1702/65, 14000 Praha 4

##### **Eli Lilly Nederland B.V.**

IČ: 30087090

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht,  
Nizozemské království

*Zastoupena:*

**ELI LILLY ČR, s.r.o. ,**

IČ: 64941132

Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8

##### **AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG**

IČ: HRA 9790

Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen,  
Spolková republika Německo

Zastoupena:

**AbbVie s.r.o.**

IČ: 24148725

Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 - Stodůlky

**Pfizer Europe MA EEIG**

IČ: 696658156

Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles,

Belgické království

Zastoupena:

**Pfizer, spol. s r.o.,**

IČ: 49244809

Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5

**Datum zahájení správního řízení: 30. 12. 2022**

### **1a) Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků**

Léčivé látky baricitinib, tofacitinib, upadacitinib a filgotinib (ATC L04AA37, L04AA29, L04AA44, a L04AA45) nejsou uvedeny ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a nejsou terapeuticky zaměnitelné s žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Inhibitory Janusových kináz jsou synteticky vyrobené malé molekuly pro perorální užívání, které patří do **skupiny cílených syntetických chorobu modifikujících antirevmatických léků (targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs, tsDMARD)**.

Většina dosud známých cytokinových receptorů využívá pro přenos signálu z buněčné membrány do jádra Janusovy kinázy (JAK). Rodina JAK sestává ze 4 proteinů (JAK1/2/3 a TYK2), z nichž každý je asociován s odlišnými typy cytokinových receptorů. Mezi se řadí receptorové kinázy důležité pro přenos cytokinových a hormonálních signálů, které v patogenezi revmatoidní artritidy zastávají důležitou prozánětlivou funkci.

Tofacitinib je inhibitorem JAK1, JAK2 a JAK3 (inhibuje preferenčně JAK1 a JAK3, inhibicí heterodimerických receptorů prozánětlivých cytokinů JAK1/JAK3 je blokováno působení IL-2, 4, 6, 7, 15, 21 a také interferonu  $\alpha$  a  $\gamma$ ), baricitinib je selektivním inhibitorem JAK1 a JAK2, upadacitinib a filgotinib vykazují nejvyšší selektivitu pro JAK1. <sup>16,17</sup>

**Baricitinib (BARI; LP OLUMIANT)** je dle platného SmPC <sup>1</sup> registrován v indikacích:

- středně závažná až závažná aktivní **revmatoidní artritida** u dospělých pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je

netolerovali. Baricitinib může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX).

- středně závažná až závažná **atopická dermatitida** u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu
- závažná forma **alopecia areata** u dospělých pacientů (v této indikaci není žádný z předmětných přípravků hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění).

**Tofacitinib (TOFA; LP XELJANZ)** je dle platného SmPC<sup>1</sup> registrován v indikacích:

- v kombinaci s methotrexátem k léčbě středně závažné až závažné aktivní **revmatoidní artritidy** u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na jedno, případně i více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drugs), nebo je netolerovali. Tofacitinib lze podávat jako monoterapii v případě intolerance MTX, nebo pokud léčba MTX není vhodná.
- aktivní **psoriatická artritida** (PsA) u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD) nebo ji netolerovali,
- léčba dospělých pacientů s aktivní **ankylozující spondylitidou** (AS), kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu,
- léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní **ulcerózní kolitidou** (UC), kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu nebo biologickou látku, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo kteří tuto léčbu nebo látku netolerovali\*,
- aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy** (polyartritidy s revmatoidním faktorem pozitivním [RF+] nebo negativním [RF-] a rozšířené oligoartritidy) a juvenilní psoriatické artritidy (PsA) u pacientů ve věku 2 a více let, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu DMARD. Tofacitinib lze podávat v kombinaci s methotrexátem (MTX) nebo v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kde je pokračování léčby MTX nevhodné\*.

*\*LP XELJANZ o síle 11 mg není v indikacích UC a polyartikulární JIA registrován.*

**Upadacitinib (UPA; LP RINVOQ)**: je dle platného SmPC<sup>1</sup> registrován v indikacích:

- středně těžká až těžká aktivní **revmatoidní artritida** u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD). Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.
- aktivní **psoriatické artritida** u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.
- aktivní **neradiografická axiální spondylartritida** u dospělých pacientů s objektivními známkami zánětu vyjádřenými elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nálezem na magnetické rezonanci (MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

- aktivní **ankylozující spondylitida** u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu.
- středně těžká až těžká **atopická dermatitida** u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.
- středně těžká až těžká aktivní **ulcerózní kolitida** s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek.

**Filgotinib (FILGO; LP JYSELECA)** je dle platného SmPC<sup>1</sup> registrován v indikacích:

- středně těžká až těžká aktivní **revmatoidní artritida** u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo s intolerancí na jeden či více chorobu modifikujících antirevmatických přípravků (DMARD). Přípravek Jyseleca lze podávat jako monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX).
- středně těžká až těžká aktivní **ulcerózní kolitida**, kteří nedostatečně odpovídali nebo přestali odpovídat na konvenční nebo biologickou léčbu nebo tuto léčbu netolerovali.

**Indikace léčba revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby u pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, je společnou indikací všech léčivých látek ze skupiny inhibitorů JAK k terapii revmatoidní artritidy, přičemž účelem hloubkové revize je především přezkum jednotnosti a souladu výše a podmínek úhrady vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Ústav vzhledem k výše uvedenému a za účelem sjednocení výše a podmínek úhrady, zařadil LP OLUMIANT 4MG TBL FLM 28 I, kód SÚKL 0219354, LP XELJANZ 5MG TBL FLM 112, kód SÚKL 0238242, LP XELJANZ 10MG TBL FLM 56, kód SÚKL 0223060, a LP XELJANZ 11 MG TBL PRO 28 (91), kódy SÚKL 0238763 a 0238764 do předmětné pseudoreferenční skupiny (dále též „skupina“) a posuzuje je jako terapeuticky zaměnitelné s ostatními LP ve skupině v referenční indikaci terapie revmatoidní artritidy.**

**Revmatoidní artritida (RA)** je závažné, systémové, zánětlivé autoimunitní onemocnění, které postihuje 0,5–1 % populace. RA vyvolává u pacientů chronickou bolest, ztuhlost, zhoršuje funkci a kvalitu života. RA je příčinou snížené schopnosti pracovat, vyvolává pracovní disabilitu a až v polovině případů do deseti let i trvalou invaliditu. RA zkracuje i život svých nositelů o 5–10 let. Příčinou předčasného úmrtí může být např. cervikální myelopatie, amyloidóza, častější výskyt závažných infekcí, malignit, kardiovaskulárních příhod a komplikací léčby (glukokortikoidy, nesteroidními antirevmatiky, imunosupresivy i biologickými léky).<sup>3</sup>

Pro hodnocení aktivity onemocnění existuje několik kompozitních indexů, u kterých bylo prokázáno, že spolehlivě hodnotí aktivitu RA a jsou dostatečně senzitivní ke změně v průběhu léčby. V klinické praxi v ČR se nejčastěji používá DAS28, je používán i v Národním registru ATTRA.<sup>4,5</sup>

Hodnocení aktivity revmatoidní artritidy dle českých doporučení <sup>6</sup> uvádí následující tabulky:

**Tabulka 3** Kompozitní indexy pro hodnocení aktivity revmatoidní artritidy. A) Požadované parametry pro výpočet kompozitních indexů. B) Způsob výpočtu kompozitních indexů. C) Rozmezí aktivity onemocnění definované podle jednotlivých kompozitních indexů

A)

Parametr	DAS28	SDAI	CDAI
Počet citlivých kloubů (TJC)	+	+	+
Počet oteklých kloubů (SJC)	+	+	+
Globální hodnocení lékařem (MDGA)	-	+	+
Globální hodnocení pacientem (PGA)	+	+	+
FW nebo CRP	+	+	-

B)

Kompozitní index	Vzorec výpočtu
DAS28-FW	$DAS28-FW = 0.56 \sqrt{TJC} + 0.28 \sqrt{SJC} + 0.70 \ln(FW) + 0.014 \text{ PGA (mm)}$
DAS28-CRP	$DAS28-CRP = 0.56 \sqrt{TJC} + 0.28 \sqrt{SJC} + 0.36 \ln(CRP+1) + 0.014 \text{ PGA (mm)} + 0.96$
SDAI	$SDAI = SJC + TJC + \text{PGA (cm)} + \text{MDGA (cm)} + \text{CRP (mg/dL)}$
CDAI	$CDAI = SJC + TJC + \text{PGA (cm)} + \text{MDGA (cm)}$

C)

	DAS28	SDAI	CDAI
Remise	$\leq 2,6$	$< 3,3$	$< 2,8$
Mírná aktivita	$> 2,6 \text{ a } \leq 3,2$	$\geq 3,3 \text{ a } \leq 11$	$\leq 10$
Střední aktivita	$> 3,2 \text{ a } \leq 5,1$	$\geq 11 \text{ a } \leq 26$	$> 10 \text{ a } \leq 22$
Vysoká aktivita	$> 5,1$	$> 26$	$> 22$

DAS, skóre aktivity nemoci (disease activity score)

CDAI, klinický index aktivity nemoci (Clinical Disease Activity Index)

SDAI, zjednodušený index aktivity nemoci (Simplified Disease Activity Index)

V případě DAS28-ESR je za vysokou aktivitu onemocnění považován stav  $>5,1$ , v případě DAS28-CRP jde o  $>4,6$ . <sup>7</sup>

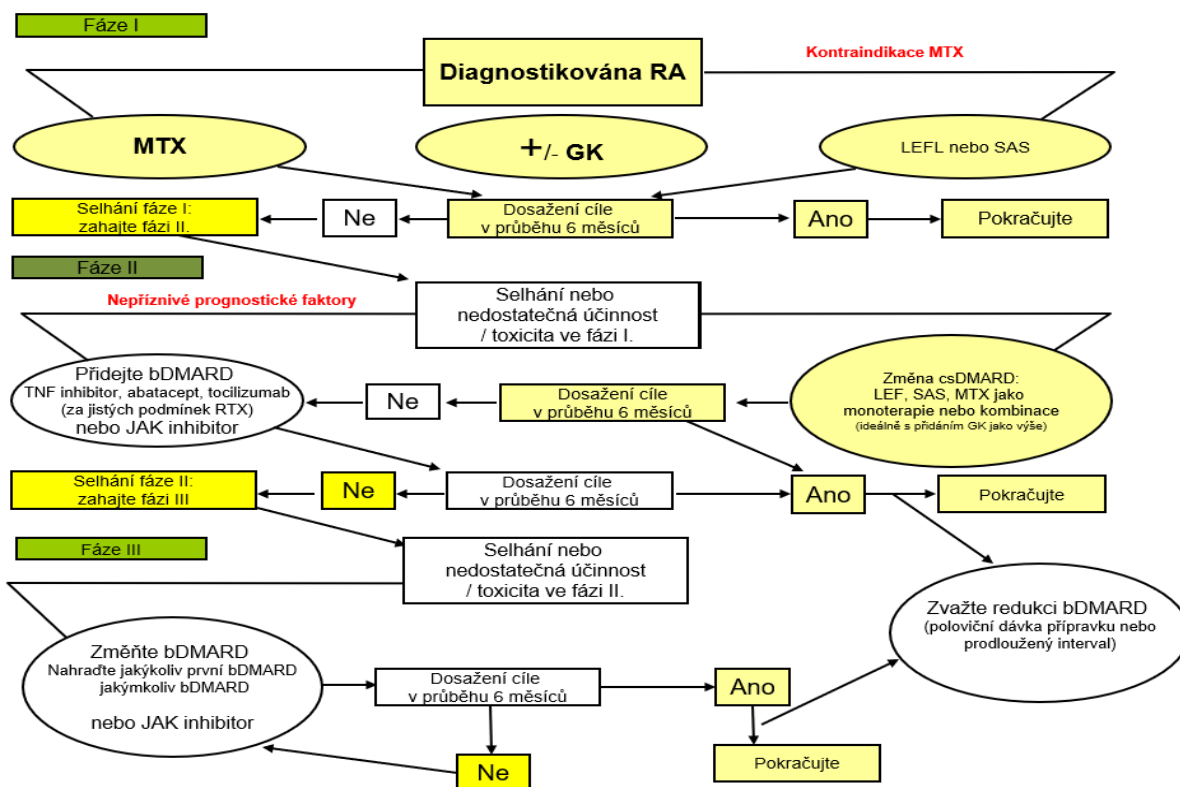
Dále jsou používána ACR kritéria, navržená americkou revmatologickou společností: <sup>4</sup>

ACR 20 (nejméně 20 % zlepšení počtu citlivých a oteklých kloubů a dále 20 % zlepšení tří z pěti dalších ukazatelů);

ACR 50 (zlepšení stejných ukazatelů o 50 %);

ACR 70 (zlepšení stejných ukazatelů o 70 %).

**Česká doporučení pro terapii RA z r. 2017 uvádí následující schéma pro management pacientů s RA <sup>6</sup>**



Dle českých i evropských doporučených postupů jsou inhibitory JAK indikovány ve fázi II, tj. při selhání nebo nedostatečné účinnosti/toxicitě csDMARD (konvenční léčby) a dále ve fázi III, tj. při selhání nebo nedostatečné účinnosti/toxicitě prvního nasazeného bDMARD nebo JAK inhibitoru. Jejich postavení v algoritmu léčby RA je shodné s postavením inhibitorů TNF-alfa (referenční skupina 70/2) a abataceptu a tocilizumabu (referenční skupina č. 70/3, kam náleží také sarilumab), za jistých podmínek také rituximabu („RTX“ – u pacientů s KI jiné biologické léčby, jako je výskyt lymfomu či demyelinizačního onemocnění).<sup>6,8</sup>

Novější guidelines Evropské ligy proti revmatismu (EULAR 2019 update)<sup>8</sup> jsou v souladu s doporučeními České revmatologické společnosti (dále jen „ČRS“).

**Ústav doplňuje, že dle evropských doporučení by JAK inhibitory měly být používány v kombinaci s csDMARD, především tedy s MTX<sup>8</sup>.** Monoterapie připadá v úvahu u pacientů, u kterých nelze MTX použít. Platná indikační omezení LP Xeljanz 5 mg, LP Olumiant, LP Rinvoq i LP Jyseleca specifikují, že JAK inhibitory v monoterapii jsou hrazeny pouze při nesnášenlivosti MTX nebo v případech, kdy pokračování v léčbě MTX není možné.

**Porovnáním účinnosti a bezpečnosti jednotlivých inhibitorů JAK (TOFA, BARI, UPA, a FILGO) u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou a nedostatečnou odpovědí na léčbu biologickými DMARDs se zabývala metaanalýza autorů Lee a Song, 2021<sup>18</sup>.**

Účinnost:

Pravděpodobnost dosažení terapeutické odpovědi ACR20 byla zhodnocena pomocí SUCRA (surface under the cumulative ranking curve – plochy pod kumulativní křivkou „umístění“ jednotlivých léčiv, vyjadřující pravděpodobnost, s jakou bude daná léčba nejvýhodnější z hlediska hodnocených parametrů). Nejvyšší pravděpodobnost byla pozorována u upadacitinibu v dávce 15 mg (poměr šancí [OR] 4,63; 95% interval kredibility [CrI] 2,95–7,45), následovaného filgotinibem v dávce 200 mg (OR 4,33; 95% CrI 2,68–7,11), baricitinibem v dávce 4 mg (OR 3,34; 95% CI 2,14–5,25) a tofacitinibem v dávce 5 mg (OR 2,62; 95% CrI 1,60–4,34).<sup>17,18</sup>

Nejvyšší pravděpodobnost dosažení ACR50 hodnocená pomocí SUCRA byla pozorována u baricitinibu v dávce 4 mg (OR 4,65; 95% CrI 2,50–9,05), který byl následován filgotinibem v dávce 200 mg (OR 4,36; 95% CrI 2,53–7,80), tofacitinibem v dávce 5 mg (OR 4,36; 95% CrI 2,31–8,57) a upadacitinibem v dávce 15 mg (OR 3,91; 95% CrI 2,25–7,00).<sup>17,18</sup>

Nejvyšší pravděpodobnost dosažení ACR70 hodnocená pomocí SUCRA byla pozorována u tofacitinibu v dávce 5 mg (OR 10,77; 95% CrI 3,46–51,51), který byl následován baricitinibem (OR 5,92; 95% CrI 2,11–21,94), filgotinibem v dávce 200 mg (OR 3,91; 95% CrI 1,91–8,78), a upadacitinibem v dávce 15 mg (OR 1,90; 95% CrI 0,88–4,29).<sup>17,18</sup>

#### Bezpečnost:

V metaanalýze Lee a Song, 2021, byl z hlediska rizika ukončení léčby pro výskyt SAEs (závažné nežádoucí účinky) pozorován nejlepší bezpečnostní profil pro tofacitinib v dávce 5 mg, filgotinib v dávce 200 mg a placebo. Největší podíl SAEs byl pozorován při léčbě upadacitinibem, ačkoli v absolutních číslech se jednalo jen o 8 SAEs ve skupině 164 osob. Rozdíl ve výskytu infekce herpes zoster nebyl napříč jednotlivými skupinami statisticky signifikantní.<sup>17,18</sup>

Spektrum a frekvence nežádoucích účinků posuzovaných léčivých látek jsou podobné, léčba JAK inhibitory může vést ke zvýšenému riziku infekcí (zejména infekce herpes zoster), k supresi kostní dřeně a vyššímu počtu kardiovaskulárních příhod:

*Tab.: A summary of the common adverse events from four long-term integrated safety analyses of four JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis<sup>20</sup>:*



	JAK inhibitors and doses				
	Tofacitinib <sup>62</sup>	Baricitinib <sup>39</sup>	Upadacitinib <sup>48</sup>	Filgotinib <sup>41</sup>	
Number of patients (n)	7,061	3,770	651	3,691	
Total exposure (patient years)	22,875	14,774	2,796	6,080	
Adverse effects IR (95% CI)	Doses				
	All doses (5 mg–10 mg BD)	All doses (2–4 mg OD)	15 mg OD	100 mg OD	200 mg OD
Serious infection	1.5 (2.4–2.7)	2.6 (2.33–2.86)	3.0 (2.4–3.7)	3.1 (2.1–4.5)	1.6 (1.2–2.1)
HZV	3.6 (3.4–3.9)	3.0 (2.70–3.28)	3.1 (2.5–3.8)	1.1 (0.8–1.7)	1.8 (1.4–2.3)
Opportunistic infection	0.4 (0.3–0.5)	0.5	0.4 (0.2–0.7)	0.2 (0.1–0.5)	0.1 (0.1–0.3)
TB	0.2 (0.1–0.2)	0.1 (0.08–0.20)	0.1	0.1 (0.0–0.5)	0.0
Malignancy (excluding NMSC)	0.8 (0.7–0.9)	0.6 (0.34–0.91)	0.6 (0.4–1.0)	0.5 (0.3–1.0)	0.6 (0.4–0.9)
NMSC	0.6 (0.5–0.7)	0.3 (0.25–0.44)	0.3 (0.1–0.5)	0.1 (0.0–0.5)	0.6 (0.4–0.9)
Lymphoma	0.05 (0.03–0.09)	0.06 (0.03–0.11)	N/A	N/A	
VTE	0.3 (0.2–0.3)	0.49 (0.39–0.61)	0.3 (0.1–0.6)	0.0 (0.0–0.3)	0.2 (0.1–0.4)
DVT	0.2 (0.1–0.2)	0.35 (0.26–0.45)	N/A	0.0	0.1 (0.1–0.3)
PE	0.1 (0.1–0.2)	0.26 (0.18–0.35)	N/A	0.0 (0.0–0.3)	0.1 (0.1–0.3)
MACE	0.4 (0.3–0.5)	0.5 (0.40–0.64)	0.4 (0.2–0.7)	0.6 (0.4–1.1)	0.4 (0.2–0.7)

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) ukončil evropské přehodnocení inhibitorů Janus kináz používaných v léčbě chronických zánětlivých onemocnění a doporučil opatření k minimalizaci závažných nežádoucích účinků, spjatých s jejich používáním. Rizika zahrnují kardiovaskulární komplikace, krevní sraženiny, riziko rakoviny a závažné infekce.<sup>9</sup>

Výbor doporučil omezení používání těchto léků pro následující skupiny pacientů: pacienti ve věku 65 let a více, pacienti se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací (např. srdeční infarkt nebo mozková příhoda), dlouhodobí aktivní nebo bývalí kuřáci a pacienti se zvýšeným rizikem vzniku onkologického onemocnění. Tito pacienti mohou být léčeni inhibitory JAK pouze v případě, kdy nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy. Výbor rovněž doporučil zvýšenou opatrnost v používání inhibitorů JAK u pacientů s dalšími rizikovými faktory, a to faktory zvyšujícími riziko pro vznik krevních sraženin v plicích a v hlubokých žilách (tzv. žilní tromboembolismus – VTE). V případě použití inhibitorů JAK u pacientů s těmito rizikovými faktory lze doporučit nižší dávku v závislosti na použitém léku, indikaci a specifickém rizikovém faktoru.<sup>9,10</sup>

Výbor PRAC dospěl k závěru, že tato bezpečnostní zjištění se týká všech inhibitorů JAK schválených k léčbě chronických zánětlivých poruch (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida, ulcerózní kolitida, atopická dermatitida a alopecia areata).<sup>9</sup>

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) výše uvedená doporučení farmakovigilančního výboru PRAC schválil.<sup>9,10</sup>

**Referenční indikací je druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby.**

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

*Pozn.:*

*Ze zdravotního pojištění jsou hrazeny další léčivé přípravky s obsahem inhibitorů JAK k terapii chronických zánětlivých onemocnění, konkrétně se jedná o LP LP CIBINQO (všechny hrazené síly a velikosti balení).*

*Tyto léčivé přípravky nenáleží do posuzované skupiny, neboť LP CIBINQO jsou registrovány pouze v indikaci středně závažné až závažné atopické dermatitidy, v referenční indikaci (revmatoidní artritida) nejsou registrovány, proto je nelze považovat za terapeuticky zaměnitelné s posuzovanými léčivými přípravky.*

**Úprava úhrady oproti základní úhradě včetně stanovení další zvýšené úhrady**

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena.

Na základě hodnocení posuzovaných přípravků byla nalezena specifická indikace nebo určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další úhradu. Jedná se o tyto indikace:

**1) první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy u léčivých přípravků s obsahem baricitinibu, tofacitinibu, upadacitinibu a filgotinibu, které jsou v dané indikaci registrovány (všechny LP z posuzované pseudoreferenční skupiny), a první linie biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy u tofacitinibu (síly 5 mg a 10 mg), upadacitinibu a filgotinibu, které jsou v dané indikaci registrovány:**

**- v těchto indikacích byla terapie JAK inhibitory vyhodnocena jako srovnatelně účinná s LP z RS č. 70/2 (správní řízení sp. zn. SUKLS4262/2021<sup>24</sup> a SUKLS107156/2020<sup>25</sup>).**

**Referenční indikací pro první další úhradu (v rámci indikace č. 1) je první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby.**

**Revmatoidní artritidou** a její léčbou se Ústav zabývá výše, v části „1a) Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“.

**Ulcerózní kolitida** je chronické zánětlivé onemocnění tlustého střeva, jedná se o heterogenní onemocnění se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů. Typický průběh UK je u většiny pacientů charakterizován střídáním klidových období s periodami, kdy dochází k aktivizaci zánětu a klinickým obtížím.<sup>33</sup>

Medikamentózní terapii lze rozdělit na indukční a udržovací. Indukční léčba se podává při aktivním onemocnění, udržovací při klidovém stadiu, jedná se tedy o jakousi „profylaxi“ relapsu. Některé preparáty je vhodné používat jen pro indukční léčbu, jiné jsou vhodné pouze pro léčbu udržovací a další lze užít v obou indikacích.<sup>35</sup>

U pacientů s aktivní UK refrakterní na p.o. kortikosteroidy (včetně intolerance) jsou vhodné intravenózně podávané kortikosteroidy nebo anti TNF  $\alpha$ , vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab, ozanimod a filgotinib.<sup>34</sup>

Pacienti, u nichž byla remise nebo odpověď v indukční fázi léčby navozena anti TNF  $\alpha$ , vedolizumabem, tofacitinibem, ustekinumabem, ozanimodem a filgotinibem by měli pokračovat v udržovací terapii stejným lékem. Vzhledem k omezenému počtu biologik a inovativních léků pro terapii UC je nezbytné maximálně využít potenciál každého použitého léku dříve, než dojde ke změně léčby. Nejčastějším způsobem optimalizace léčby je její intenzifikace, k níž, v závislosti na konkrétní situaci, je přistupováno u třetiny až poloviny léčených.<sup>34</sup>

**2) první linie biologické/cílené léčby polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u léčivých přípravků s obsahem léčivé látky tofacitinib (síla 5 mg), které jsou v dané indikaci registrovány:**

**- v této indikaci byla terapie tofacitinibem vyhodnocena jako srovnatelně účinná s LP s obsahem adalimumabu, etanerceptu a golimimabu pro pediatrické použití (správní řízení sp. zn. SUKLS345245/2021<sup>26</sup>).**

Ústav uvádí, že s ohledem na dávkovací režim tofacitinibu v indikaci polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg - 5 mg (5 ml perorálního roztoku nebo potahovaná tableta 5 mg) dvakrát denně<sup>1</sup>) nenavrhuje stanovit úhradu v této indikaci léčivým přípravkům XELJANZ o síle 10 mg, neboť dávka 10 mg není v dávkovacím režimu uvedena. Pro pacienty s pcJIA, kteří potřebují nižší dávku tofacitinibu, než je 5 mg, nebo kteří nemohou polykat tablety, je určen LP XELJANZ 1MG/ML POR SOL 1X240ML+STŘ (probíhá správní řízení o stanovení výše a podmínek úhrady, sp. zn. SUKLS345448/2021).

**Referenční indikací pro druhou další úhradu (v rámci indikace č. 2) je první linie biologické/cílené léčby polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy.**

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je chronické, zánětlivé onemocnění, je skupinou chorob s rozmanitým klinickým obrazem i dlouhodobou prognózou, které se v dětském věku

projevují chronickou artritidou a různou mírou mimokloubních projevů v závislosti na podtypu onemocnění a jejichž jednotícím prvkem je přítomnost chronické synovitidy.

Současná standardní léčba stojí na „step-up“ principu, kdy začíná intraartikulárním podáním kortikosteroidů a obvykle podkožně aplikovaným methotrexátem (MTX) a postupně se podle klinické odpovědi přidávají další léky. MTX se doporučuje jako DMARD první volby pro JIA s polyartikulárním průběhem a nedostatečným efektem nesteroidních antirevmatik a/nebo intraartikulárních kortikosteroidů nebo v případě vysoce aktivního onemocnění.

Po selhání léčby DMARD (MTX) jsou u polyartikulárně probíhající JIA účinné blokátory TNF $\alpha$ . Přechod na jiný inhibitor TNF může být u pacientů s polyartikulární JIA účinný a jeví se jako bezpečný. Tocilizumab je účinný u pacientů s pcJIA rezistentní na léčbu alespoň jedním DMARD, stejně tak, jako abatacept. Pro pacienty s pcJIA, tj. pacienty naivní na biologickou léčbu, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu DMARDs, i pacienty, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď alespoň na jeden z přípravků ze skupiny inhibitorů TNF-alfa, jsou aktuálně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění inhibitory TNF-alfa pro pediatrické použití (adalimumab, etanercept a golimumab) a tofacitinib.<sup>26</sup>

Ústav dále dodává, že ve všech indikacích (uvedených v bodě 1 a 2) byla jedna další úhrada stanovena LP XELJANZ již v předchozích správních řízeních (SUKLS345425/2021<sup>26</sup> a SUKLS4262/2021<sup>24</sup>).

### **1b) Charakteristika léčivých látek nezařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků**

Nebyla nalezena terapie v zásadě zaměnitelná, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

Základem léčby každé aktivní RA je aplikace syntetických konvenčních DMARD, přičemž lékem první volby s nejlepším poměrem účinnost/toxicita je methotrexát. Při kontraindikaci nebo závažné intoleranci methotrexátu je možné v první linii podat leflunomid nebo sulfasalazin. V případě přetrvávající vysoké aktivity je možné použít krátkodobě střední i vyšší dávky glukokortikoidů. U pacientů s přítomností negativních prognostických ukazatelů by při nedostatečné účinnosti měl k methotrexátu být přidán biologický lék, či JAK inhibitor.<sup>6,8</sup>

Mezi používané (a hrazené) **léčivé přípravky biologické/cílené terapie RA patří inhibitory TNF-alfa náležející do referenční skupiny č. 70/2, dále pak tocilizumab, abatacept a sarilumab zařazené do referenční skupiny č. 70/3, rituximab, či JAK inhibitory (tofacitinib, upadacitinib, baricitinib a filgotinib).**

**Vzhledem k odlišné bezpečnosti, nepovažuje Ústav JAK inhibitory za v zásadě terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 70/2.**

**Vzhledem k odlišné účinnosti i bezpečnosti nepovažuje Ústav JAK inhibitory za v zásadě terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 70/3 nebo léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab.** <sup>19</sup>

**Srovnáním účinnosti i bezpečnosti tofacitinibu a dalších JAK inhibitorů a anti-TNF léčiv v terapii revmatoidní artritidy** se Ústav podrobně zabýval ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků XELJANZ vedeném pod sp. zn. SUKLS336869/2018 <sup>32</sup> a sp. zn. SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>. Ústav na základě odborné publikace *Fleischman 2017* <sup>11</sup> (studie ORAL STRATEGY) **vyhodnotil tofacitinib (v kombinaci s methotrexátem) jako srovnatelně účinný s adalimumabem (v kombinaci s methotrexátem)** v léčbě vysoce aktivní revmatoidní artritidy **u pacientů nedostatečně reagujících na methotrexát, tzn. v první linii biologické/cílené léčby RA.**

**Srovnání účinku inhibitoru TNF-alfa ve druhé linii biologické/cílené léčby RA léčby oproti JAKi** nebo jiným biologikům není mnoho, v registračních klinických studiích bývá většinou mix pacientů z pohledu předléčenosti. **Nicméně, z dostupných důkazů** <sup>12,13,14</sup> **se účinnost jiného biologika nebo JAK inhibitoru oproti další linii anti-TNF léčby jako vyšší.** Záleží jistě i na tom, zda se v případě selhání prvního inhibitoru TNF-alfa jednalo o primární či sekundární neúčinnost, nicméně Ústav konstatuje, že **u pacientů, kteří selhali na předcházející léčbě inhibitorem TNF-alfa nelze vyhodnotit účinnost JAK inhibitorů a dalšího inhibitoru TNF-alfa za srovnatelnou.** Data z reálné klinické praxe <sup>12</sup> (švýcarský registr RA) ukazují na vyšší perzistenci na léčbě JAKi, oproti inhibitorům TNF-alfa (Ústav doplňuje, že dle dat z registru jsou JAK inhibitory podávány téměř výlučně ve druhé, ev. v následných liniích léčby). Dále, data z klinických studií hodnotících léčbu druhým inhibitorem TNF-alfa oproti podání biologika s jiným mechanismem účinku nebo JAK inhibitoru ukazují na nižší účinnost dalšího inhibitoru TNF. <sup>13,14</sup>

**Srovnáním účinku inhibitoru TNF-alfa ve druhé linii biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy oproti JAKi** se Ústav zabýval ve správních řízeních sp. zn. SUKLS208894/2019 <sup>23</sup> a SUKLS4262/2021 <sup>24</sup> se závěrem, že rozdíl v účinnosti tofacitinibu oproti adalimumabu (resp. léčivých přípravků zařazeným do referenční skupiny č. 70/2) u pacientů s ulcerózní kolitidou předléčených anti-TNF $\alpha$  vyhodnotil jako klinicky významný. Ústav považuje léčbu tofacitinibem (resp. i dalšími JAK inhibitory) u anti-TNF $\alpha$  předléčených pacientů za účinnější oproti léčivým přípravkům s obsahem adalimumabu (a potažmo i ostatním léčivým přípravkům zařazeným do referenční skupiny č. 70/2).

**Ústav našel srovnatelně účinnou terapii v těchto indikacích:**

**1) V první linii biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy a ulcerózní kolitidy byla terapie JAK inhibitory vyhodnocena jako srovnatelně účinná s terapií LP z RS č. 70/2 (viz správní řízení, sp. zn. SUKLS4262/2021 a SUKLS107156/2020<sup>24,25</sup>).**

V první linii biologické/cílené léčby RA (u pacientů nedostatečně reagujících na methotrexát, resp. csDMARDs) Ústav na základě odborné publikace *Fleischman 2017*<sup>11</sup> (studie ORAL STRATEGY) vyhodnotil tofacitinib (v kombinaci s methotrexátem) jako srovnatelně účinný s adalimumabem. Závěry Ústavu o srovnatelné účinnosti inhibitorů JAK a léčivých látek z referenční skupiny 70/2 v první linii biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy podporuje např. metaanalýza Best, 2021<sup>19</sup>.

V první linii biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy (u populace anti-TNF Naive) Ústav vyhodnotil léčbu tofacitinibem jako srovnatelně účinnou s léčbou adalimumabem mj. na základě metaanalýzy metaanalýzy Bonovas et al., 2018<sup>37</sup>. Závěry Ústavu o srovnatelné účinnosti inhibitorů JAK a léčivých látek z referenční skupiny 70/2 (infliximab, golimumab a adalimumab) v první linii biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy podpodují i další metaanalýzy (Singh, 2018<sup>42</sup>, a Lasa, 2021<sup>36</sup>).

**2) V první linii biologické/cílené léčby polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy byla terapie tofacitinibem vyhodnocena jako srovnatelně účinná s terapií léčivými přípravky s obsahem adalimumabu, etanerceptu a golimumabu pro pediatrické použití (viz správní řízení, sp. zn. SUKLS345425/2021<sup>26</sup>).**

Ústav vyhodnotil léčbu tofacitinibem v první linii biologické/cílené léčby pcJIA jako srovnatelně účinnou s léčivými přípravky s obsahem inhibitorů TNF-alfa adalimumabem a etanerceptem na základě naivního nepřímého srovnání klinických studií s tofacitinibem (Ruperto, 2021<sup>38,39</sup>), adalimumabem (Lovell, 2008<sup>40</sup>) a etanerceptem (Lovell, 2000<sup>41</sup>). Podíl pacientů s ACR Pedi 30 odpovědí po iniciační fázi léčby byl při léčbě etanerceptem 74 %, při léčbě adalimumabem 94,0 % a v případě tofacitinibu (LP XELJANZ) 77 %. Podíl pacientů s ACR Pedi 50 odpovědí byl po iniciační fázi léčby 64 %, 91 % a 70 %. Účinnost tofacitinibu, adalimumabu a etanerceptu v první linii biologické/cílení léčby pcJIA se tedy nejeví jako zásadně odlišná.

**2) Přehled léčivých přípravků náležejících do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků**

Přehled byl vypracován na základě Seznamu cen a úhrad publikovaného na webových stránkách Ústavu (<http://www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>) ke dni 1. 12. 2022 (SCAU221201).

***Léčivé přípravky ve správním řízení zahájeném ex offo:***

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňek názvu
0249929	JYSELECA	200MG TBL FLM 30
0219354	OLUMIANT	4MG TBL FLM 28 I
0219356	OLUMIANT	4MG TBL FLM 35 I

0238756	RINVOQ	15MG TBL PRO 28 KAL
0238763	XELJANZ	11MG TBL PRO 28
0238764	XELJANZ	11MG TBL PRO 91
0223060	XELJANZ	10MG TBL FLM 56
0238242	XELJANZ	5MG TBL FLM 112
0222290	XELJANZ	5MG TBL FLM 182
0222098	XELJANZ	5MG TBL FLM 56

### **3) Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky („ODTD“)**

ODTD pro základní úhradu skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK k terapii revmatoidní artritidy (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib a filgotinib), byla stanovena v referenční indikaci druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby. Podrobněji viz tabulka níže.

ODTD pro první další úhradu skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK k terapii revmatoidní artritidy (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib a filgotinib), byla stanovena v referenční indikaci první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby. ODTD pro druhou další úhradu skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem tofacitinibu (síla 5 mg), byla stanovena v referenční indikaci první linie biologické/cílené léčby polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy.

Tab.: ODTD inhibitorů JAK k terapii revmatoidní artritidy

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD <sup>2</sup> dle WHO (mg)	Doporučené dávkování dle SPC <sup>1</sup>
baricitinib	L04AA37	4,0000	1x denně	4 mg	4 mg 1x denně
tofacitinib (o síle 5 mg)	L04AA29	10,0000	2x denně	10 mg	5 mg 2x denně
tofacitinib (o síle 10 mg)	L04AA29	10,0000	2x denně	10 mg	5 mg 2x denně
tofacitinib (o síle 11 mg)	L04AA29	11,0000	1x denně	10 mg	11 mg 1 x denně
upadacitinib	L04AA44	15,0000	1x denně	15 mg	15 mg 1x denně
filgotinib	L04AA45	200,0000	1 x denně	není stanovena	200 mg 1 x denně

ODTD léčivé látky **tofacitinib o síle 5 mg a 10 mg** (tablety s okamžitým uvolňováním) byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

ODTD léčivé látky tofacitinib o síle 5 mg (tablety s okamžitým uvolňováním) byla Ústavem stanovena ve výši 10 mg, s frekvencí dávkování 2 x denně 5 mg, ve správním řízení sp. zn. SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>.

DDD pro tofacitinib byla WHO stanovena ve výši 10 mg. <sup>2</sup>

Dle SmPC je doporučená dávka tofacitinibu v lékové formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) 5 mg podávaných dvakrát denně. <sup>1</sup>

**Ústav stanovuje ODTD tofacitinibu o síle 5 mg a 10 mg v lékové formě tablet s okamžitým uvolňováním ve výši 10,0000 mg, frekvence dávkování 2 x denně (po 5 mg).**

Vzhledem k tomu, že dávkování tofacitinibu je u všech pacientů s RA (síly 5 mg a 10 mg) i pcJIA (síla 5 mg) stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 10,0000 mg **shodně pro základní i první a druhou další úhradu.**

ODTD léčivé látky **tofacitinib o síle 11 mg** (tablety s prodlouženým uvolňováním) byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb., na základě doporučeného dávkování dle SPC.

ODTD léčivé látky tofacitinib o síle 11 mg (tablety s prodlouženým uvolňováním) byla Ústavem stanovena ve výši 11 mg, s frekvencí dávkování 1 x denně, ve správním řízení sp. zn. SUKLS107156/2020. <sup>25</sup>

DDD pro tofacitinib byla WHO stanovena ve výši 10 mg. <sup>2</sup>

Dle SmPC je doporučená dávka tofacitinibu v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním jedna 11 mg tableta podávaná jednou denně. <sup>1</sup>

**Ústav stanovuje ODTD tofacitinibu o síle 11 mg v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním ve výši 11,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.**

Vzhledem k tomu, že dávkování tofacitinibu je u všech pacientů s RA stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 11,0000 mg **shodně pro základní i první další úhradu.**

ODTD léčivé látky **baricitinib** byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

ODTD léčivé látky baricitinib byla Ústavem stanovena ve výši 4 mg, s frekvencí dávkování 1 x denně ve správním řízení sp. zn. SUKLS153667/2017. <sup>27</sup>

DDD pro baricitinib byla WHO stanovena ve výši 4 mg. <sup>2</sup>

Dle SmPC je doporučená dávka baricitinibu 4 mg jednou denně. <sup>1</sup>



**Ústav stanovuje ODTD baricitinibu ve výši 4,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.**

Vzhledem k tomu, že dávkování baricitinibu je u všech pacientů s RA stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 4,0000 mg **shodně pro základní i první další úhradu.**

ODTD léčivé látky **upadacitinib** byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

ODTD léčivé látky upadacitinib byla Ústavem stanovena ve výši 15 mg, s frekvencí dávkování 1 x denně ve správním řízení sp. zn. SUKLS29043/2020. <sup>29</sup>

DDD pro upadacitinib byla WHO stanovena ve výši 15 mg. <sup>2</sup>

Dle SmPC je doporučená dávka upadacitinibu 15 mg jednou denně. <sup>1</sup>

**Ústav stanovuje ODTD upadacitinibu ve výši 15,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.**

Vzhledem k tomu, že dávkování upadacitinibu je u všech pacientů s RA stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 15,0000 mg **shodně pro základní i první další úhradu.**

ODTD léčivé látky **filgotinib** byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb., na základě doporučeného dávkování dle SPC.

ODTD léčivé látky filgotinib byla Ústavem stanovena ve výši 200 mg, s frekvencí dávkování 1 x denně ve správním řízení sp. zn. SUKLS205332/2021. <sup>31</sup>

DDD pro filgotinib není prozatím WHO stanovena <sup>2</sup>.

Dle SPC se filgotinib podává v dávce 200 mg 1x denně <sup>1</sup>.

**Ústav stanovuje ODTD filgotinibu ve výši 200,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.**

Vzhledem k tomu, že dávkování filgotinibu je u všech pacientů s RA stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 200,0000 mg **shodně pro základní i první další úhradu.**

#### **4) Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2**

Léčivé látky baricitinib, tofacitinib, upadacitinib a filgotinib (ATC L04AA37, L04AA29, L04AA44, a L04AA45) svým mechanismem účinku, klinickým užitím a lékovou formou neodpovídají názvu žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav je proto navrhuje nezařadit do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

#### **5) Maximální cena**

Ústav v tomto řízení neposuzuje změnu maximální ceny.

#### **6) Odhadovaná výše základní úhrady**

Revizní správní řízení léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy nebylo dosud provedeno.

Základní úhrada byla pro předmětnou skupinu léčivých přípravků stanovena v posledních individuálních řízeních o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady, resp. změně výše a podmínek úhrady v rozmezí od 505,7370 Kč/ODTD (dle SUKLS205332/2021<sup>31</sup>) do 589,1051 Kč/ODTD (dle SUKLS153667/2017<sup>27</sup>).

**Jedna další zvýšená úhrada** byla stanovena v individuálních správních řízeních o změně výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG (SUKLS4262/2021<sup>24</sup>) a o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG (SUKLS345425/2021<sup>26</sup>) následovně:

	<b>Jedna další zvýšená úhrada (jádrová) za ODTD</b>	Sp. zn.	Indikace
LP XELJANZ s kódy SÚKL 0222290 a 0222098	354,8597 Kč	SUKLS4262/2021	RA - první linie biologické/cílené léčby, ulcerózní kolitida - první linie biologické/cílené léčby
LP XELJANZ s kódem SÚKL 0238242	327,8008 Kč	SUKLS345425/2021	Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida – první linie biologické/cílené léčby

#### Odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění

Aktualizovaný odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění bude doplněn ve finální hodnotící zprávě na základě vyhledaných cenových referencí.

#### **7) Návrh podmínek úhrady**

##### **a) Stávající podmínky úhrady základní úhrady:**

##### **LP XELJANZ 5MG s kódy SÚKL 0222290 a 0222098:**

S

**P:** Tofacitinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby**. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

**LP XELJANZ 5MG s kódem SÚKL 0238242:**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen v léčbě aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy** u dětí ve věku od 2 let s váhou nejméně 40 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF-alfa, a zároveň u kterých není vhodné použít další inhibitor TNF-alfa**. Nevhodnost použití inhibitoru TNF-alfa musí být řádně zaznamenána a zdůvodněna ve zdravotnické dokumentaci pacienta.

**LP XELJANZ 10 MG s kódem SÚKL 0223060**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku ze skupiny inhibitorů TNF $\alpha$** .

Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

**LP XELJANZ 11 MG s kódy SÚKL 0238763 a 0238764:**

S

S

**P:** Tofacitinib je hrazen v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

**LP OLUMIANT 4MG, s kódem SÚKL 0219356:**

S

**P:** Baricitinib je hrazen v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří **dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo na předchozí biologickou léčbu (při podání po dobu nejméně 3 měsíců),** nebo je netolerovali.

Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba baricitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.

Baricitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

**LP OLUMIANT 4MG, s kódem SÚKL 0219354:**

S

**P:** Baricitinib je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou **atopické dermatitidy** po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou

terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Úspěšnost terapie u dospělých se vyhodnotí po 8, 16 a 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

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

#### **LP RINVOQ:**

##### **S**

**P:** Upadacitinib je hrazen v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba upadacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Upadacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

#### **LP JYSELECA:**

##### **S**

**P:** Filgotinib je hrazen v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v

monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

**b) Stávající podmínky úhrady jedné další úhrady:**

**LP XELJANZ 5MG s kódy SÚKL 0222290 a 0222098:**

**V**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen:

1) **v první linii biologické léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) **v první linii biologické léčby** pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

**LP XELJANZ 5MG s kódem SÚKL 0238242:**

**V**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen **v první linii biologické/cílené léčby aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí** ve věku od 2 let s váhou nejméně 40 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž nebyl methotrexát tolerován.

**c) Navrhované podmínky základní úhrady:**

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

### LP XELJANZ 5MG s kódy SÚKL 0222290, 0222098 a 0238242:

#### S

**P:** Tofacitinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a bioticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby**. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

3) v léčbě aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy** u dětí ve věku od 2 let s váhou nejméně 40 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF-alfa, a zároveň u kterých není vhodné použít další inhibitor TNF-alfa**. Nevhodnost použití inhibitoru TNF-alfa musí být řádně zaznamenána a zdůvodněna ve zdravotnické dokumentaci pacienta.

### LP XELJANZ 10 MG s kódem SÚKL 0223060:

#### S

**P:** Tofacitinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při

následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby**. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

#### **LP XELJANZ 11 MG s kódy SÚKL 0238763 a 0238764:**

##### **S**

**P:** Tofacitinib je hrazen v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

#### **LP OLUMIANT 4MG, s kódy SÚKL 0219356 a 0219354:**

##### **S**

**P:** Baricitinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří **dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo na předchozí biologickou léčbu (při podání po dobu nejméně 3 měsíců)**, nebo je netolerovali.

Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných



kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba baricitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.

Baricitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) dospělým pacientům s těžkou formou **atopické dermatitidy** po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Úspěšnost terapie u dospělých se vyhodnotí po 8, 16 a 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

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

#### **LP RINVOQ:**

#### **S**

**P:** Upadacitinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba upadacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Upadacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby**. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

3) dospělým pacientům s těžkou formou **atopické dermatitidy** po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s

výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace. Úspěšnost terapie u dospělých se vyhodnotí po 16 a 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

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

#### **LP JYSELECA:**

#### **S**

**P:** Filgotinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) **a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF** (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP **a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby**. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

#### **d) Navrhované podmínky první další úhrady:**

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a c) a odst. 2, § 35 a ustanovení § 39 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., navrhuje Ústav stanovit posuzovaným LP tyto podmínky úhrady:

**LP XELJANZ 5MG s kódy SÚKL 0222290, 0222098 a 0238242 a LP XELJANZ 10 MG s kódem SÚKL 0223060:**

**V**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen:

1) **v první linii biologické/cílené léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) **v první linii biologické/cílené léčby** pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

**LP XELJANZ 11 MG s kódy SÚKL 0238763 a 0238764:**

**V**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen **v první linii biologické/cílené léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

**LP OLUMIANT 4MG, s kódy SÚKL 0219356 a 0219354:**

**V**

## S

**P:** Baricitinib je hrazen **v první linii biologické/cílené léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

### LP RINVOQ:

## V

## S

**P:** Upadacitinib je hrazen:

- 1) **v první linii biologické/cílené léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.
- 2) **v první linii biologické léčby** pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

### LP JYSELECA:

## V

## S

**P:** Filgotinib je hrazen:

1) **v první linii biologické/cílené léčby** u dospělých pacientů s **revmatoidní artritidou** s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba tofacitinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Tofacitinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.

2) **v první linii biologické léčby** pacientů se středně těžkou či těžkou formou **ulcerózní kolitidy** ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

#### **d) Navrhované podmínky druhé další úhrady:**

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a c) a odst. 2, § 35 a ustanovení § 39 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., navrhuje Ústav stanovit posuzovaným LP tyto podmínky úhrady:

#### **LP XELJANZ 5MG s kódy SÚKL 0222290, 0222098 a 0238242:**

**V**

**S**

**P:** Tofacitinib je hrazen **v první linii biologické/cílené léčby aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí** ve věku od 2 let s váhou nejméně 40 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž nebyl methotrexát tolerován.

#### **Odůvodnění:**

**Indikační omezení:**

#### **Základní úhrada:**

Ústav navrhuje **sjednotit podmínky základní úhrady pro všechny léčivé přípravky zařazené do posuzované skupiny vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků v jejich registrovaných indikacích**, tzn. navrhuje stanovit:

**LP XELJANZ 5 MG s kódy SÚKL 0222290 a 0222098** základní úhradu nově v indikaci **terapie polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy** (konkrétně u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF-alfa, a zároveň u kterých není vhodné použít další inhibitor TNF-alfa), vzhledem k tomu, že pro tuto indikaci jsou dle platného SmPC registrovány a úhrada v této indikaci již byla pravomocně stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS345425/2021 <sup>26</sup> LP XELJANZ 5 MG s kódem SÚKL 0238242 (lišícímu se pouze velikostí balení).

**LP XELJANZ 5 MG s kódem SÚKL 0238242** základní úhradu nově v indikacích druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy a ulcerózní kolitidy, vzhledem k tomu, že pro tuto indikaci jsou dle platného SmPC registrovány a úhrada v těchto indikacích již byla pravomocně stanovena LP XELJANZ 5 MG s odlišnými velikostmi balení (kódy SÚKL 0222290 a 0222098) ve správních řízeních SUKLS136737/2017 <sup>21</sup> a SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>.

**LP XELJANZ 10 MG s kódem SÚKL 0223060** základní úhradu nově v indikaci druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy, neboť je pro tuto indikaci dle platného SmPC registrován a úhrada tofacitinibu byla pro tuto indikaci stanovena již léčivým přípravkům v silách 5 mg a 11 mg ve správních řízeních sp. zn. SUKLS107156/2020 <sup>25</sup>, SUKLS136737/2017 <sup>21</sup> a SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>.

**LP OLUMIANT s kódem SÚKL 0219354** základní úhradu nově v indikaci druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy, neboť je pro tuto indikaci dle platného SmPC registrován a úhrada baricitinibu byla pro tuto indikaci stanovena již léčivému přípravku s odlišnou velikostí balení (LP OLUMIANT kód SÚKL 0219356) ve správním řízení sp. zn. SUKLS153667/2017 <sup>27</sup>.

**LP OLUMIANT s kódem SÚKL 0219356** základní úhradu nově v indikaci terapie atopické dermatitidy, neboť je pro tuto indikaci dle platného SmPC registrován a úhrada baricitinibu byla pro tuto indikaci stanovena již léčivému přípravku s odlišnou velikostí balení (LP OLUMIANT kód SÚKL 0219354) ve správním řízení sp. zn. SUKLS40529/2021 <sup>28</sup>.

**LP RINVOQ a LP JYSELECA** základní úhradu nově v indikaci druhá a další linie biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy, vzhledem k tomu, že jsou pro tuto indikaci dle platného SmPC registrovány a dle dostupných důkazů <sup>36</sup> nejsou v této indikaci méně účinné než tofacitinib (LP XELJANZ) (s trendem vyšší účinnosti pro upadacitinib), kterému již byla základní úhrada v této indikaci stanovena ve správních řízeních sp. zn. SUKLS4262/2021 <sup>24</sup> a SUKLS208984/2019 <sup>23</sup>.

*Ústav dále dodává, že v současné době běží pod sp. zn. SUKLS206951/2022 individuální správní řízení o rozšíření úhrady LP JYSELECA (kód SÚKL 0249929), který je rovněž předmětem*

této hloubkové revize úhrad, o indikaci druhé a další linie biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy.

**LP RINVOQ** základní úhradu nově v indikaci atopická dermatitida (u dospělých pacientů), vzhledem k tomu, že je pro tuto indikaci dle platného SmPC registrován a dle dostupných důkazů<sup>43,44</sup> není v této indikaci méně účinný než baricitinib (LP OLUMIANT) (s trendem vyšší účinnosti pro upadacitinib), kterému již byla základní úhrada v této indikaci stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS40529/2021<sup>28</sup>. Ústav s ohledem na platné SmPC<sup>1</sup> navrhuje v indikačním omezení LP RINVOQ stanovit přehodnocení léčby v předmětné indikaci po 16 a 24 týdnech od zahájení léčby (na rozdíl od LP OLUMIANT, u něhož je potřeba přehodnocení léčby i po 8 týdnech od zahájení léčby).

Ústav pro úplnost uvádí, že v současné době běží pod sp. zn. SUKLS311431/2021 individuální správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP RINVOQ (kód SÚKL 0238760) v indikaci těžké formy atopické dermatitidy u dospělých pacientů i adolescentů. Dále běží pod sp. zn. SUKLS143569/2022 individuální správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP RINVOQ (kód SÚKL 0238758) v indikaci druhé a další linie biologické/cílené léčby aktivní a progresivní psoriatické artritidy a druhé a další linie biologické/cílené léčby ankylozující spondylitidy. LP RINVOQ posuzované v předmětných individuálních správních řízeních (sp. zn.: SUKLS311431/2021 a SUKLS143569/2022) zatím nejsou hrazené ze zdravotního pojištění a nejsou tak předmětem této hloubkové revize úhrad.

### c) První další úhrada:

Ústav navrhuje **sjednotit podmínky první další úhrady pro všechny léčivé přípravky zařazené do posuzované skupiny vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků v jejich registrovaných indikacích**, tzn. navrhuje stanovit:

**LP XELJANZ 5 MG s kódem SÚKL 0238242, LP XELJANZ 10 MG s kódem SÚKL 0223060 a LP XELJANZ 11 MG s kódy SÚKL 0238763 a 0238764** první další úhradu v indikaci první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy a (pro LP XELJANZ 5MG a 10MG) první linie biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy, vzhledem k tomu, že pro tuto indikaci jsou dle platného SmPC registrovány a jedna další úhrada v těchto indikacích již byla pravomocně stanovena LP XELJANZ 5 MG s odlišnými velikostmi balení (kódy SÚKL 0222290 a 0222098) ve správním řízení SUKLS4262/2021<sup>24</sup>.

**LP OLUMIANT s kódem SÚKL 0219356 a 0219354** první další úhradu v indikaci první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy, neboť jsou pro tuto indikaci dle platného SmPC registrovány a jedna další úhrada byla pro tuto indikaci stanovena již vzájemně terapeuticky zaměnitelným léčivým přípravkům s obsahem tofacitinibu v síle 5 mg ve správním řízení sp. zn. SUKLS4262/2021<sup>24</sup>.

**LP RINVOQ a LP JYSELECA** první další úhradu v indikaci první linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy, neboť jsou pro tuto indikaci dle platného SmPC registrovány a jedna další úhrada byla pro tuto indikaci stanovena již vzájemně terapeuticky zaměnitelným léčivým přípravkům s obsahem tofacitinibu v síle 5mg ve správním řízení sp. zn. SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>. Ústav dále navrhuje stanovit těmto LP první další úhradu v indikaci první linie biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy, neboť jsou pro tuto indikaci dle platného SmPC registrovány a dle dostupných důkazů <sup>36</sup> nejsou v této indikaci méně účinné než tofacitinib (LP XELJANZ) (s trendem vyšší účinnosti pro upadacitinib), kterému již byla jedna další úhrada v této indikaci stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS4262/2021 <sup>24</sup>.

**d) Druhá další úhrada:**

Ústav navrhuje **stanovit druhou další úhradu pro všechny LP s obsahem tofacitinibu o síle 5 mg**, tzn. navrhuje stanovit:

**LP XELJANZ 5 MG s kódy SÚKL 0222290, 0222098 a 0238242** druhou další úhradu v indikaci **první linie biologické/cílené léčby polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy**, vzhledem k tomu, že pro tuto indikaci jsou dle platného SmPC registrovány a úhrada v této indikaci již byla pravomocně stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS345425/2021 <sup>26</sup> LP XELJANZ 5 MG s kódem SÚKL 0238242 (lišícímu se od kódů 0222290 a 0222098 pouze velikostí balení).

Vykazovací limit (pro základní úhradu, první další úhradu i druhou další úhradu):

Ústav navrhuje stanovit podmínku úhrady „S“. Symbol „S“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky mohou být předepisovány pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Podmínky úhrady budou v revizi hodnoceny v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 32 - § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Případná změna podmínek úhrady uvedených léčivých přípravků bude předmětem dalšího posouzení v tomto správním řízení.

Dne: 14. 12. 2022

Vypracoval:

Koordinátor: Berdárová

Hodnotitel: Drábková

Sekce cenové a úhradové regulace

Podpis: elektronicky



## Reference:

1. SmPC léčivých přípravků. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL, 2022. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. DDD\_DLE\_WHO\_baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, dostupné z: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
3. PAVELKA K, VENCOVSKÝ J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Čes. Revmatol. 2010;18(4):182-191
4. PAVELKA K, et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014.
5. Léčba revmatoidní artritidy preparáty biologické/cílené léčby v České republice – Základní přehled hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby z dat registru ATTRA, 4.1.2021, dostupné z [https://attra.registry.cz/res/file/attra/analyzy/2020/attra\\_ra\\_reduk\\_2021\\_01\\_04.pdf](https://attra.registry.cz/res/file/attra/analyzy/2020/attra_ra_reduk_2021_01_04.pdf)
6. ŠENOLT L, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017. Dostupné z: [https://www.revmatologicka-spolecnost.cz/dokumenty/DP\\_RA\\_Senolt\\_2017.pdf](https://www.revmatologicka-spolecnost.cz/dokumenty/DP_RA_Senolt_2017.pdf).
7. FLEISCHMANN RM, et al. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. RMD Open. 2017;3:e000382. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294021/pdf/rmdopen-2016-000382.pdf>
8. SMOLEN JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. Epub ahead of print: 2020-03-11. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655. Dostupné z: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/01/22/annrheumdis-2019-216655.full.pdf>
9. SÚKL; Inhibitory Janus kináz – závěrečná doporučení z evropského přehodnocení; dostupné z: <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinaz-zaverecna-doporuceni-z-evropskeho>
10. SÚKL; Inhibitory Janus kináz – potvrzení závěrů výboru PRAC, dostupné z: <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinaz-potvrzeni-zaveru-vyboru-prac>
11. Fleischmann, R. et al.: Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial, The Lancet, publikováno on-line 16. června 2017

12. Kyburz D. et al; *Real-World Use of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Data from the Swiss Clinical Quality Management RA Registry; September 28., 2016 ACR/ARHP Annual Meeting;*
13. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al. *Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial.* JAMA. 2016;316(11):1172-1180.
14. Lauper K. et al.: *Comparative effectiveness of JAK-inhibitors, TNF-inhibitors, abatacept and IL-6 inhibitors in an international collaboration of registers of rheumatoid arthritis patients (the „JAK-POT“ study), Ann Rheum Dis, 2020, Oral Presentations, OP0231, Rheumatoid arthritis - non biologic treatment and small molecules*
15. SÚKL; *Xeljanz (tofacitinib) - konečná doporučení k používání u rizikových pacientů; dostupné z: <https://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-konecna-doporuceni-k-pouzivani-u>*
16. Sperottová Š., Matalová P.; *Tofacitinib; Interní Med. 2019; 21(5): 292–294*
17. *proLékaře.cz; Porovnání účinnosti a bezpečnosti inhibitorů JAK u pacientů s revmatoidní artritidou refrakterních k biologickým DMARDs; dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/lecba-artritidy/detail/porovnaní-ucinnosti-a-bezpecnosti-inhibitoru-jak-u-pacientu-s-revmatoidni-artritidou-refrakternich-k-biologickym-dmards-125167>*
18. Lee Y.H., Song G.G.; *Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs; J. Rheumatol. 2021 May;80(4):379-392; DOI: 10.1007/s00393-020-00796-1*
19. Best J.H. et al.; *Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis; J. Rheumatol Ther (2021) 8:693–710; <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00322-y>*
20. Biddle K. et al.; *JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis; EMJ Allergy Immunol. 2022;7[1]:76-89; DOI/10.33590/emjallergyimmunol/10114613; <https://doi.org/10.33590/emjallergyimmunol/10114613>.*
21. *Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS136737/2017 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG*
22. *Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS336827/2018 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 10 MG*
23. *Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS208984/2019 o změně výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 10 MG*
24. *Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS4262/2021 o změně výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG*
25. *Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS107156/2020 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 11 MG*

26. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS345425/2021 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG (indikace pcJIA)
27. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS153667/2017 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP OLUMIANT (kód SÚKL 0219356)
28. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS40529/2021 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP OLUMIANT (kód SÚKL 0219354)
29. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS29043/2020 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP RINVOQ
30. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS294730/2020 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP JYSELECA
31. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS205332/2021 o změně výše a podmínek úhrady LP JYSELECA
32. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS336869/2018 o změně výše a podmínek úhrady LP XELJANZ 5 MG
33. Lukáš M.; *Současnost a budoucnost v léčbě ulcerózní kolitidy; Gastroent Hepatol* 2013; 67(3): 212–218
34. Bortlík M. et al.; *Doporučení Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty pro diagnostiku a medikamentózní léčbu ulcerózní kolitidy; Gastroent Hepatol* 2022; 76(1): 13–28. doi: 10.48095/ccgh202213
35. proLékaře.cz; *Ulcerózní kolitida* <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/ulcerozni-kolitida-126713/ulcerozni-kolitida>
36. Lasa J.S. et al.; *Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis; https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0*
37. Bonovas S. et al.; *Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis; Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 454–465; DOI: 10.1111/apt.14449
38. Ruperto N. et al.; *Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial; Lancet* 2021; 398: 1984–96; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1)
39. Ruperto N. et al.; *IMPACT OF CONCOMITANT METHOTREXATE USE AND PRIOR BDMARD EXPOSURE ON TOFACITINIB EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH POLYARTICULAR COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: POST HOC ANALYSIS OF A PHASE 3 WITHDRAWAL STUDY; PReS 2021 Abstract Submission; PReS2021-ABS-1028*
40. Lovell D.J. et al.; *Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis; N Engl J Med* 2008;359:810-20.
41. Lovell D.J. et al.; *ETANERCEPT IN CHILDREN WITH POLYARTICULAR JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS; The New England Journal of Medicine; Volume 342; Number 11; p. 763 – 769*

42. Singh S. et al.; *Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis*; *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47:162–175. DOI: 10.1111/apt.14422
43. Pereyra-Rodrigues JJ, Alcantara-Luna S et al. *Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*, *Life* 2021, 11, 927. <https://doi.org/10.3390/life11090927>
44. Silverberg JI, Thyssen JP, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, Cameron MC, Myers DE, Clibbom C, DiBonaventura M. *Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis*, *JEADV* 2021, 35, 1797–1810, dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453983/>