



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Rinvoq (upadacytynib)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów  
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów  
o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.20.2020

Data ukończenia: 8 października 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska Sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eli Lilly Sp. z o.o., Pfizer Polska Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ACR 20/50/70</b>	osiągnięcie poprawy 20% / 50% / 70% wg kryteriów ACR
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BAR</b>	baricytynib
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji
<b>bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów konsekwencji (cost consequence analysis)
<b>CCP</b>	cykliczny peptyd cytrulinowy
<b>CDAI</b>	wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Crohn's Disease Activity Index)
<b>CER, CTP</b>	certoizumab pegol
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>cLMPCh</b>	celowane leki modyfikujące przebieg choroby
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (credibility interval)
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAS</b>	wskaźnik aktywności choroby (Disease Activity Score)
<b>DAS 28</b>	wariant wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Score)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami NFZ
<b>DMARD, LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ETA</b>	etanercept
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górná granica normy
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GOL</b>	golimumab
<b>HAQ</b>	kwestionariusz oceny zdrowia (Health Assessment Questionnaire)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL</b>	lipoproteiny dużej gęstości (high density lipoproteins)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IBFN</b>	ibuprofen
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IL-6</b>	szlak interleukiny 6
<b>INF</b>	infliksymab
<b>IST</b>	istotność statystyczna
<b>JAK</b>	kinazy janusowe
<b>KLMPCh</b>	klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteiny małej gęstości (low density lipoproteins)
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n/a</b>	niemożliwe do oszacowania
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>OB</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>EQ-5D</b>	5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia (Euro-Quality of Life Questionnaire, 5-Dimension)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>RF</b>	czynn timerumatoidalny (rheumatoid factor)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	badanie rentgenograficzne
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SDAI</b>	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (Simplified Disease Activity Index)
<b>SFR</b>	La Société Française de Rhumatologie
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SSZ</b>	sulfasalazyna
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)
<b>TNFi</b>	inhibitor czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor inhibitor)
<b>TOC</b>	tocilizumab
<b>TOF</b>	tofacetynib
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPA</b>	upadacetynib
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (visual analog scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT, wytyczne HTA</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41

4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	64
6.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>70</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>78</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>83</b>
15.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy .....	83
15.2.	Wykaz refundowanych produktów leczniczych w ramach programu lekowego B.33 .....	84
15.3.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 w podziale na liczbę zastosowanych terapii .....	86
15.4.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 leczonych w ramach programu lekowego B.33 .....	87

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.04.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2000.2019.17.RB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Rinvoq (upadacetynyb), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

–

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

---

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Postępu 21b

02 – 676 Warszawa

Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.04.2020 r., znak PLR.4600.2000.2019.17.RB (data wpływu do AOTMiT 30.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rinvoq (upadacetynyb), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.09.2020 r., znak OT.4331.20.2020.DG.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Odpowiedź na wezwanie Agencji została przekazana w dniu 18.09.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rinvoq w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED], Warszawa, 2020 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rinvoq w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED], Warszawa, 2020 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Rinvoq w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED], Warszawa, 2020 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rinvoq w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED], Warszawa, 2020 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Rinvoq w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED], Warszawa, 2020 r.;
- Odpowiedź na pismo AOTMiT z dn. 14.09.2020 r. znak OT.4331.20.2020.DG.9, 18 września 2020 r., Warszawa.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod EAN: 08054083020334
<b>Kod ATC</b>	L04AA44 (selektywne leki immunosupresyjne)
<b>Substancja czynna</b>	Upadacytynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Wynikające z wnioskowanego programu lekowego: leczenie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem).
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.

Źródło: ChPL Rinvoq

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	16.12.2019 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease – modifying anti – rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Rinvoq, EMA

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rinvoq nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Odnaleziono dwa Stanowiska Rady Przejrzystości oraz dwie Rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące oceny innych leków z grupy inhibitorów JAK: baricytynibu i tofacytynibu ocenianych w zbliżonych wskazaniach. Obie substancje czynne są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

W 2018 roku baricytynib (Olumiant) otrzymał negatywną ocenę Rady Przejrzystości z powodu niepewności związanej z dostępnymi danymi nt. skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w oparciu o wykazaną przewagę kliniczną nad adalimumabem i opłacalność względem tego komparatora (nr BIP Agencji 52/2018). Tofacytynib (Xeljanz) zyskał w tym samym roku pozytywne rekomendacje Rady i Prezesa Agencji pod warunkiem obniżenia kosztów [REDAKTOWANE] (nr BIP Agencji 59/2018).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDAKTOWANE]

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

	<p>[Redacted content]</p>
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>	<p>[Redacted content]</p>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<p>[Redacted content]</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>[Redacted content]</p>

<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; DAS – wskaźnik aktywności choroby (Disease Activity Score); DAS 28 – wariant wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Score); SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby (Simplified Disease Activity Index); TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), tym samym jest ono zawężone względem wskazania wynikającego z ChPL. Dołączenie upadacetynibu do istniejącego programu lekowego [REDACTED]. Upadacetynib, w razie objęcia refundacją, byłby trzecim lekiem z grupy inhibitorów JAK w programie, obok baricytynibu i tofacetynibu.

W kontekście wnioskowanej kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej i poziomu odpłatności, upadacetynib nie różni się od leków objętych obecnie programem lekowym B.33. Wniosek refundacyjny uwzględnia [REDACTED]. Analitycy nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

**ICD-10:M 05 (sero – dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów)**

**ICD-10: M 06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)**

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autooprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS [Gajewski 2017]. Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów [Gajewski 2017]. Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń [Puszczewicz 2012].*

### Epidemiologia

*Częstość występowania RZS wynosi 0,3 – 1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [Gajewski 2017]. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95%CI: 0,6 – 1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn [PPZ 2016]. Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej [Castaneda 2016]. W Europie współczynnik zachorowalności na amyloidozę wynosi 5 – 20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich*

wynosi 0,5 – 0,86%. Brak danych dla populacji polskiej [Kuroda2017]. W USA zapalenie naczyń występuje u około 15–33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej [Bartels 2009].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się. Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niesprawności. Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo – naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu [Gajewski 2017]. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4 – krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2 – krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2 – 3 – krotnie częściej). W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych wstawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie [Gajewski2017]. Na początku choroby Still'a u dorosłych zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90 – 95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (do 30% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Still'a sprzyja rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych [Gajewski 2017]. Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek). Zapalenie naczyń jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem RZS, prowadzącym do niedokrwienia różnych narządów wewnętrznych; może się również pojawić owrzodzenie opuszek palców i skóry [Puszczewicz 2012].

Źródło: Raport OT.4331.10.2018

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05<sup>1</sup> serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wyniosła od 164 045 do 173 133 w latach 2015 – 2019. Natomiast liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M06<sup>2</sup> inne reumatoidalne zapalenia stawów wyniosła od około 124 tys. do 127 tys. w latach 2015 – 2019.

W ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w kolejnych latach leczonych było odpowiednio 3 996, 4 596, 5 103, 5 914 i 7 015 chorych. Zatem w latach 2015 – 2019 odnotowano 76% wzrost liczebności pacjentów w PL B.33.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

<sup>1</sup>Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9

<sup>2</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 oraz liczebność pacjentów w programie lekowym B.33

Liczba pacjentów		2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M05*	ogółem	164 045	167 135	167 960	168 424	173 133
	≥ 18 r.ż.	163 326	166 520	167 386	167 968	172 696
	< 18 r.ż.	719	615	574	456	435
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M06**	ogółem	126 920	126 526	123 966	123 735	126 428
	≥ 18 r.ż.	125 592	125 274	122 861	122 681	125 469
	< 18 r.ż.	1 328	1 252	1 105	1 054	959
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33	ogółem	3 996	4 596	5 103	5 914	7 015
	≥ 18 r.ż.	3 569	4 132	4 548	5 258	6 236
	< 18 r.ż.	427	464	555	656	779
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* lub M06**	ogółem	3 342	3 918	4 316	5 008	5 976
	≥ 18 r.ż.	3 341	3 915	4 316	5 007	5 971
	< 18 r.ż.	1	3	0	1	5

\* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9

\*\* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1, M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, zastępcy dyrektora ds. Klinicznych Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie, po objęciu upadacynybu refundacją, liczba chorych włączonych do programu lekowego wzrosłaby do około 8700 – 9100 pacjentów, natomiast odsetek chorych u których technologia byłaby stosowana wyniósłby około 5 – 6%.

Oszacowania ekspert klinicznej dotyczące liczebności populacji ogólnej z RZS są wyższe niż liczebności uzyskane z danych NFZ, z uwagi na to, że populację określono na podstawie danych epidemiologicznych.

Według opinii prof. Brygidy Kwiatkowskiej, opartej na protokole nr 133 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, obecnie w ramach programu lekowego B.33 poddanych terapii jest około 8500 pacjentów.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczba pacjentów z RZS w opinii eksperta

Populacja	Parametr	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	0,9% populacji dorosłych Ok. 250 000*
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	13 708* 35,6 / 100 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,5 – 1,5%



Populacja	Parametr	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie
<b>Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Chorzy na RZS aktywnych w programie ok. 8500**
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 2,5%
<b>Pacjenci kwalifikujący się do leczenia upadacetynybem w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba chorych po poszerzeniu o możliwość leczenia upadacetynybem ok. 8700 – 9100 <sup>^</sup>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 5 – 6% <sup>^</sup>

\* Źródła: Batko, Bogdan, et al. „Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study.” *Archives of Medical Science: AMS* 15.1 (2019): 134. doi: [10.5114/aoms.2017.71371](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.71371); Liczba nowych zachorowań określona na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych z 2014 r.

\*\* Źródło: Na podstawie protokołu nr 133 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

<sup>^</sup> Oszacowanie własne eksperta: przeprowadzone na podstawie liczby pacjentów włączonych na leczenie baricytynybem i tofacytynybem po pojawieniu się nowego zakresu programu lekowego.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 8 września 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>),
- portal Termedia (<https://www.termedia.pl/>),
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>),
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>),
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>).

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych dotyczących leczenia RZS, w związku z czym ograniczono wyszukiwanie do wytycznych opublikowanych od 2015 roku. Odnaleziono 5 dokumentów zagranicznych: NICE 2020 Pathways, NICE 2018, EULAR 2019, SFR 2018, ACR 2015.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w leczeniu RZS jest metotreksat, który w razie przeciwwskazań lub niewystarczającej odpowiedzi można zastąpić innym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (kLMPCh; leflunomid, sulfasalazyna, pochodne chlorochiny). Dalsze linie leczenia obejmują kojarzenie kLMPCh lub dodanie biologicznych LMPCh (bLMPCh; abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab). Z wytycznych EULAR 2019 i SFR 2018 wynika, że u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi może być zastosowane leczenie celowane inhibitorami JAK: tofacytynybem i baricytynybem. Wytyczne NICE 2018 zaktualizowane dokumentem NICE 2020 Pathways dopuszczają stosowanie baricytynybu i tofacytynybu po niepowodzeniu intensywnego, skojarzonego leczenia kLMPCh i po niepowodzeniu leczenia biologicznego. Z uwagi na publikację większości odnalezionych wytycznych przed rejestracją upadacetynybu, nie jest on wymieniany w żadnym dokumencie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – farmakoterapia RZS

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NICE 2018, NICE 2020 Pathways*</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</b> <u>Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (kLMPCh)</u> Leczenie pierwszego rzutu obejmuje kLMPCh: doustny metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę podane najwcześniej jak to możliwe. W przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu zamiast ww. leków można zastosować hydroksychlorochinę. W chwili rozpoczęcia leczenia nowym kLMPCh można rozważyć krótkotrwałe włączenie GKS. Jeżeli pomimo zwiększenia dawki nie osiągnięto celu terapeutycznego, można włączyć dodatkowy kLMPCh. <u>Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh) i leczenie celowane</u> <b>A. Leczenie po niepowodzeniu kLMPCh</b> Sarilumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib i abatacept są zalecane w skojarzeniu z MTX jako opcje leczenia RZS, jeżeli postać jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1) i nie wystąpiła odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną kLMPCh. Sarilumab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, tocilizumab, baricytynib lub tofacytynib mogą być stosowane w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować MTX z powodu przeciwwskazań lub z powodu nietolerancji, o ile postać choroby jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1) i nie wystąpiła odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną kLMPCh. Leczenie powinno być rozpoczęte od najtańszej opcji terapeutycznej. Baricytynib z MTX jest zalecany w leczeniu czynnego RZS u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na skojarzoną terapię kLMPCh, o ile postać choroby jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1). <b>B. Leczenie po niepowodzeniu bLMPCh</b> Rytuksymab z MTX jest zalecany jako opcja dla osób z ciężkim przebiegiem RZS po niepowodzeniu lub nietolerancji innych LMPCh, w tym jednego TNFi. RTX powinien być podawany nie częściej niż co 6 miesięcy. Opcjami dla pacjentów z ciężkim przebiegiem RZS po niepowodzeniu LMPCh, w tym przynajmniej jednym lekiem biologicznym są: sarilumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, baricytyn b, tofacytynib stosowane z metotreksatem. Możliwe jest stosowanie sarilumabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu, tofacytyn bu lub baricytynibu w monoterapii w razie przeciwwskazań do MTX lub gdy wystąpiła nietolerancja. <u>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konfliktach interesów.</u></p>
<p><b>EULAR 2019</b> (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</b> Terapię LMPCh należy rozpocząć zaraz po zdiagnozowaniu RZS. [1a, A] Celem leczenia powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby*. [1a, A] Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego. [2b, B] Metotreksat powinien być częścią leczenia pierwszego rzutu. [1, A] W razie przeciwwskazań lub nietolerancji MTX, w pierwszym rzucie należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny. [1a, A] Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu kLMPCh pierwszego rzutu, należy rozważyć inne kLMPCh, o ile nie występują złe czynniki prognostyczne*. [5, D] Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu kLMPCh pierwszego rzutu, a złe czynniki prognostyczne są obecne*, należy włączyć bLMPCh (abatacept, rytuksymab, sarilumab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) bądź cLMPCh (<b>inhibitor JAK</b>). [1a, A] bLMPCh i cLMPCh należy stosować łącznie z kLMPCh. U pacjentów, którzy nie mogą stosować dodatkowo kLMPCh, większą korzyść mogą przynieść inhibitory IL – 6 i cLMPCh. [1a, A] Jeżeli leczenie bLMPCh lub cLMPCh nie przyniosło oczekiwanych efektów, należy rozważyć włączenie innego bLMPCh lub cLMPCh (<b>inhibitora JAK</b>). Jeżeli leczenie TNFi nie było skuteczne, można zastosować lek o innym mechanizmie lub drugi TNFi. [1b, A dla bLMPCh; 5, D dla cLMPCh] W przypadku trwałej remisji po zmniejszeniu dawek GKS, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawek bLMPCh lub cLMPCh, zwłaszcza jeśli leczenie było skojarzone z kLMPCh. [1b, A] W przypadku trwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawek kLMPCh. [2b, B] *Złe czynniki prognostyczne obejmują m.in.: utrzymującą się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby pomimo leczenia kLMPCh, dużą liczbę obrzękniętych stawów, obecność wczesnych nadżerek, niepowodzenie dwóch lub więcej kLMPCh. <u>Poziom dowodów:</u> 1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; 2 – dowody z co najmniej 1 quasi – eksperymentalnego badania klinicznego; 3 – dowody z badania opisowego 4 – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorzytetów w danej dziedzinie; 5 – bd. <u>Sila rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2;</p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.</i>  <i>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>  <i>Źródło finansowania: EULAR</i></p>
<p><b>SFR 2018</b> (Francja)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</b>  <b>Pierwsza linia leczenia</b>  Metotreksat jest kLMPCh pierwszego rzutu u pacjentów z czynnym RZS. [Ia, A]  Dla nieleczonych wcześniej LMPCh, u których wystąpiły przeciwwskazania lub wczesna nietolerancja MTX, alternatywą jest leflunomid lub sulfasalazyna. [Ia, A]  W oczekiwaniu na odpowiedź na kLMPCh można rozważyć dodatek GKS w możliwie najmniejszej dawce. Dawki GKS powinny być zmniejszane do zera tak szybko, jak to możliwe. [Ia, B]  <b>Druga i kolejne linie leczenia</b>  W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji MTX leczenie należy zoptymalizować. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi można rozważyć dodatkowe leczenie bLMPCh lub cLMPCh, tj. inhibitor TNF, abatacept, inhibitor IL – 6, <b>inhibitor JAK</b> lub – w określonych okolicznościach – rytuksymab. [Ia, A]  Gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, można zmienić leczenie na inny kLMPCh lub skojarzenie kLMPCh. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań można rozważyć bLMPCh lub cLMPCh. [V, D]  Największe korzyści z terapii bLMPCh i cLMPCh odnosi się w skojarzeniu z MTX. [Ia, A dla bLMPCh; Ib, A dla cLMPCh]  W razie niepowodzenia pierwszej terapii bLMPCh lub cLMPCh należy zmienić lek na inny z grupy bądź lek o odmiennym mechanizmie działania. [Ia, A]  <b>Poziom dowodów:</b>  Ia – dowody z metaanaliz RCT;  Ib – dowody z co najmniej 1 RCT;  II – dowody z co najmniej 1 quasi – eksperymentalnego badania klinicznego;  III – dowody z badania opisowego  IV – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie;  V – bd.  <b>Sila rekomendacji:</b>  A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;  B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;  C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2;  D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.  <i>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>  <i>Brak informacji o źródle finansowania.</i></p>
<p><b>ACR 2015</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</b>  <b>Choroba wczesna</b>  We wczesnym RZS (objawy choroby trwające &lt;6 miesięcy), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii kLMPCh, powinno się zastosować skojarzenie kLMPCh lub TNFi, abatacept, rytuksymab, tocilizumab (w monoterapii lub z MTX). [poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna].  Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej pomimo stosowania kLMPCh zaleca się zastosowanie monoterapii TNFi lub TNFi + MTX. [poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa]  <b>Choroba ustalona</b>  W ustalonym RZS*, jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii kLMPCh, powinno się zastosować skojarzenie kLMPCh lub dodać TNFi, abatacept, rytuksymab, tocilizumab lub tofacytynib w monoterapii lub z MTX. [poziom dowodów: bardzo niski – umiarkowany, rekomendacja: silna].  *objawy choroby trwają ≥ 6 miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR w 1987 r.  <b>Sila rekomendacji:</b>  Silna – w oparciu o pewną opinię panelu ekspertów; oczekiwane efekty przewyższają skutki niepożądane;  Warunkowa – w oparciu o przypuszczenie panelu ekspertów; oczekiwane efekty prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane.  <i>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>  <i>Brak informacji o źródle finansowania.</i></p>

\*Opisane zbiorczo wytyczne NICE publikowane w okresie od 01.2016 do 12.2018 r.: NICE 2018, NICE 2017, NICE 2017a, NICE 2016, NICE 2016a.

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SFR – French Rheumatology Society; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciw peptydowi cytrulinowanemu; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; kLMPCh – klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; cLMPCh – celowane leki modyfikujące przebieg choroby; TNFi – inhibitor czynnika martwicy nowotworów, GKS – glikokortykosteroidy IL – 6 – szlak sygnałowy interleukiny 6; JAK – kinaza janusowa; MTX – metotreksat; BAR – baricytyn b; TOF – tofacytynib; RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; DAS28 – wskaźnik aktywności choroby.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu RZS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Metotreksat i inne klasyczne syntetyczne LMPCh – ok. 80%</li> <li>– Inhibitory TNF – ok. 3%</li> <li>– Tocilizumab – ok. 0,7%</li> <li>– Inhibitory JAK – ok. 0,2%</li> <li>– Rutyksymab* – ok. 0,1%</li> </ul> <p>Technologie najtańsze: metotreksat i inne klasyczne syntetyczne LMPCh, inhibitory TNF.</p> <p>Technologie najskuteczniejsze**: inhibitory TNF, tocilizumab, inhibitory JAK, rutyksymab.</p>
<b>Technologie medyczne stosowane w leczeniu RZS po objęciu refundacją upadacetynibu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Metotreksat i inne klasyczne syntetyczne LMPCh – ok. 80%</li> <li>– Inhibitory TNF – ok. 2,9%</li> <li>– Tocilizumab – ok. 0,7%</li> <li>– Inhibitory JAK – ok. 0,3%</li> <li>– Rutyksymab – ok. 0,1%</li> </ul> <p>Technologie najtańsze: metotreksat i inne klasyczne syntetyczne LMPCh, inhibitory TNF.</p> <p>Technologie najskuteczniejsze*: inhibitory TNF, tocilizumab, inhibitory JAK, rutyksymab.</p>
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu RZS w ramach programu lekowego B.33<sup>A</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibitory TNF – 75%</li> <li>– Tocilizumab – 20%</li> <li>– Inhibitory JAK – 2%</li> <li>– Rutyksymab – 3%</li> </ul> <p>Technologie najtańsze: inhibitory TNF.</p> <p>Technologie najskuteczniejsze: wszystkie wymienione.</p>
<b>Technologie medyczne stosowane w leczeniu RZS w ramach programu lekowego B.33 po objęciu refundacją upadacetynibu<sup>A</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibitory TNF – 74,5%</li> <li>– Tocilizumab – 19,5%</li> <li>– Inhibitory JAK – 3%</li> <li>– Rutyksymab – 3%</li> </ul> <p>Technologie najtańsze: inhibitory TNF.</p> <p>Technologie najskuteczniejsze: wszystkie wymienione.</p>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<p><i>Dane literaturowe i doświadczenia własne wykazują, że tylko 30 – 60% chorych na RZS osiąga remisję po zastosowaniu klasycznych syntetycznych LMPCh z biologicznymi LMPCh. Skuteczność tych leków jest tym większa im krótszy jest czas trwania choroby i mniejsza jest aktywność choroby w ocenie DAS 28. Dodatkowym elementem wpływającym na skuteczność leczenia jest w przypadku stosowania inhibitorów TNF-alfa przyjmowanie ich w terapii skojarzonej z metotreksatem, a w sytuacji gdy jest to niemożliwe stosowanie leków o innych mechanizmach działania o udokumentowanej skuteczności takich jak tocilizumab czy inhibitory JAK kinaz w tym wykazujący aktualnie największą skuteczność upadacetynib. Innym bardzo ważnym elementem wpływającym na skuteczność leków biologicznych czy inhibitorów JAK kinaz jest ograniczony do 18 miesięcy czas terapii w programach lekowych. Od lat rekomenduje się aby u chorych, u których osiągnięto remisję (którą można osiągnąć już po 6 miesiącach) zwiększyć odstępy między iniekcjami leków w przypadku leków biologicznych, a w przypadku inhibitorów JAK kinaz zmniejszyć ich dawkowanie.</i></p>

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kształcenie lekarzy rodzinnych w celu wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów i kierowania do specjalisty reumatologa z wprowadzeniem konieczności oznaczania przeciwciała anty – CCP i RF wraz ze skierowaniem do reumatologa przy podejrzeniu RZS.</li> <li>– Wyodrębnienie tzw. „szybkiej ścieżki” w celu skrócenia czasu oczekiwania na konsultację reumatologiczną u chorego z podejrzeniem RZS.</li> <li>– Konieczność monitorowania skuteczności leczenia u każdego chorego, u którego reumatolog rozpoznaje RZS za pomocą DAS 28 z premiowaniem lekarzy, którzy osiągają największy odsetek chorych z niską aktywnością lub remisją bez długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów.</li> <li>– Zmiany w kryteriach kwalifikacyjnych do leczenia w ramach programów lekowych dając możliwość włączenia do programu lekowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o chorego po nieskutecznym leczeniu metotreksatem bez konieczności stosowania drugiego leku w przypadku wystąpienia złych czynników rokowniczych.</li> <li>o chorych z umiarkowaną aktywnością choroby – DAS 28 &gt; 3,2.</li> </ul> </li> <li>– Stosowanie leków w ramach programów lekowych bez limitu czasowego z koniecznością zmiany dawkowania lub wydłużenia odstępów w podawaniu leków po uzyskaniu remisji.</li> <li>– Stałe poszerzanie możliwości terapeutycznych (wprowadzanie nowych leków w ramach programów lekowych), gdyż RZS jest chorobą niejednorodną, przewlekłą wymagającą leczenia do końca życia pacjenta a szeroka gama leków pozwala na indywidualny dobór leku i osiągnięcie maksymalnych korzyści terapeutycznych i największego bezpieczeństwa stosowanego leczenia.</li> </ul>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam żadnych problemów. Leki z tej grupy już są w programie lekowym.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości nadużyć ani niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją wnioskowanej technologii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci, którzy nie mogą stosować metotreksatu, gdyż upadacytynib jest zarejestrowany i ma udokumentowaną skuteczność w monoterapii. Pacjenci po nieskutecznej terapii inhibitorami TNF-alfa lub u chorych z dużą aktywnością choroby, gdyż lek ten wykazał skuteczność większą od inhibitorów TNF-alfa i szybszy czas działania.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci, którzy mają nawracające zakażenia Herpes zoster i nie mają możliwości w Polsce z powodu braku szczepionek zastosowania szczepienia.
Zapisy programu lekowego B.33 w pewnym przypadku dopuszczają zastosowanie do trzech inhibitorów TNF. U jakiego odsetka pacjentów przyjmujących pierwszy lek z grupy inhibitorów TNF-alfa, jest stosowany: – drugi lek z tej grupy – trzeci lek z tej grupy?	2 lek z grupy inhibitorów TNF-alfa jest stosowany u około 70 – 80% chorych 3 lek z grupy inhibitorów TNF-alfa jest stosowany u 0,1% – 0,2% chorych Trzeci inhibitor TNF-alfa można stosować tylko kiedy wystąpiły objawy niepożądane po innym inhibitorze TNF-alfa. Wiadomo bowiem, że u bardzo małej liczby chorych można uzyskać poprawę po 3 TNF-alfa jeżeli 2 poprzednie nie były skuteczne. W związku z tym takie leczenie nie jest nigdzie na świecie rekomendowane bo pacjent nie odniesie korzyści a i tak trzeba będzie zamienić lek na inny o innym mechanizmie działania.

Skróty: LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; JAK – kinazy janusowe; TNF – czynnik martwicy nowotworów;

\* Rituximab jest najczęściej lekiem w ostatniej linii w leczeniu RZS.

\*\* Tocilizumab jako jeden z nielicznych wykazuje skuteczność w monoterapii; Barycetynib i Tofacytynib wykazują podobną skuteczność co inhibitory TNF-alfa.

^ Szacunki własne eksperta: Na podstawie obserwacji własnych z danych w czasie zebrań zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2020.60), obecnie w leczeniu RZS finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”: adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, barycetynib, tofacytynib, rytuksymab;
- W ramach refundacji aptecznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 15.2.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W poniższej tabeli przedstawiono wybór wnioskodawcy w zakresie technologii alternatywnych dla produktu leczniczego Rinvoq w ocenianym wskazaniu.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Adalimumab	W ramach Programu lekowego B.33 finansowaniem objęci są chorzy na RZS o wysokiej aktywności uprzednio leczeni co najmniej 2 lekami z grupy ksLMPCh. Chorzy, u których nie zastosowano uprzednio terapii w ramach Programu mogą zostać zakwalifikowani do terapii:	
Etanercept	– inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CERT), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF); – inhibitorem IL – 6: tocilizumabem (TOC); – inhibitorami JAK: baricytynib (BAR), tofacytynib (TOF).	
Infliksymab	Z kolei w ramach II linii leczenia w Programie lekowym możliwe jest zastosowanie powyżej wskazanych leków (z wyjątkiem BAR) oraz dodatkowo rytuksymabu.	
Golimumab	Potencjalne komparatory dla UPA stanowią zatem wszystkie leki objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego, przy czym chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zastosowanymi w I linii leczenia nie będą kwalifikowani do terapii lekami z tej grupy w II linii leczenia. Dlatego też leki z tej grupy stanowią realne komparatory dla UPA wyłącznie w populacji chorych nieleczonych uprzednio w ramach Programu lekowego. Baricytynib, który formalnie jest wskazany w Programie do stosowania wyłącznie w I linii leczenia, ze względu na fakt, iż jest on lekiem z grupy inhibitorów JAK powinien być rozpatrywany jako komparator dla UPA również w II linii. Należy ponadto wskazać, że rytuksymab charakteryzuje się coraz niższą sprzedażą, dlatego realnie nie stanowi komparatora dla UPA.	
Certolizumab pegol	Podsumowując, komparatorami dla UPA w populacji docelowej są:	
Tocilizumab	1. w I linii leczenia w Programie lekowym: • inhibitory TNF-alfa: ADA, CERT, ETA, GOL i INF; • inhibitor IL – 6: TOC;	Wybór komparatorów w grupie nieleczonych wcześniej w programie lekowym uznano za prawidłowy.
Baricytynib	• inhibitory JAK: BAR, TOF; 2. w II linii leczenia w Programie lekowym (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorami anty – TNF): • inhibitor IL – 6: TOC;	Wybór komparatorów w grupie leczonych uznano za nieprawidłowy ze względu na brak uwzględnienia wszystkich możliwości terapeutycznych.
Tofacytynib	• inhibitory JAK: BAR, TOF.  Dodatkowe wyjaśnienie przedstawione w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych:  Trzeba także zauważyć, że dawkowanie rytuksymabu opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera [ChPL MabThera], które jest zalecane jako obowiązujące zgodnie z zapisami programu lekowego B.33, nie jest spójne z samymi kryteriami wyłączenia z programu. „Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby” [ChPL MabThera]. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 kryterium wyłączenia z leczenia jest „niestwierdzenie po 6 miesiącach ( $\pm$ 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe”. Zgodnie z zapisami ChPL MabThera RTX powinien być podawany w przypadku utrzymywania się aktywnej postaci choroby, co w przypadku programu lekowego dyskwalifikuje z dalszego leczenia. W zaistniałej sytuacji istnieje sprzeczność w zakresie dawkowania RTX w programie lekowym B.33., co uniemożliwia wykonanie spójnej struktury obliczeniowej w ramach modelu ekonomicznego. Ponadto zupełnie inny schemat dawkowania czy częstotliwość monitorowania leczenia RTX względem innych leków stosowanych w programie lekowym B.33 powodują utrudnienia w poprawnej implementacji tej technologii w strukturę modelu.	Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono pod tabelą.

Skróty: UPA – upadacynyb; ADA – adalimumab, BAR – baricytynib, CER – certolizumab, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infliksymab, TOC – tocilizumab, TOF – tofacytynib

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, upadacynyb miałby zostać włączony do programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Wnioskodawca jako technologie opcjonalne wskazał wszystkie substancje refundowane w ramach tego programu z wyjątkiem rytuksymabu (RTX), tj. adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CER), golimumab (GOL), tocilizumab (TOC), baricytynyb (BAR) i tofacytynyb (TOF).

Uwzględnione technologie opcjonalne podzielono na dwie grupy: możliwe do zastosowania u pacjentów nieleczonych uprzednio w programie lekowym (PL) i możliwe do zastosowania po wcześniejszym leczeniu w ramach PL. W grupie nieleczonych wnioskodawca uznał za komparatory wszystkie wymienione substancje, co wynika z zapisów programu lekowego i odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. Odrzucenie rytuksymabu jako komparatora w pierwszej linii leczenia ma uzasadnienie w zapisie programu, który wymaga wcześniejszego stosowania biologicznych lub celowanych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), które obecnie są refundowane w programach lekowych. Tym samym wybór komparatorów dla tej grupy jest uznano za zasadny.

Zastrzeżenia Agencji budzi ograniczenie grona komparatorów dla chorych leczonych wcześniej w programie do tocilizumabu, baricytynybu i tofacytynybu. Wykluczenie grupy inhibitorów TNF (ADA, ETA, INF, CER, GOL) na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy. Konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF ma poparcie w wytycznych EULAR 2019, NICE 2020 Pathways, NICE 2018, SFR 2018 i ACR 2015 (patrz rozdz. 3.4.1 AWA) oraz w opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta. Z treści opinii wynika, że drugi lek z grupy inhibitorów TNF jest stosowany u 70–80% chorych. Według pozyskanych danych NFZ za lata 2015-2019, spośród pacjentów u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNFi otrzymało 38% z nich (szczegóły rozdz.15.3).

Niezasadne wydaje się także wykluczenie rytuksymabu w dalszych liniach leczenia. O ile nieuwzględnianie RTX w pierwszej linii leczenia znajduje uzasadnienie w kryteriach kwalifikacji do PL, stosowanie go w kolejnych liniach jest zarówno dopuszczane przez program jak i zalecane przez wytyczne. Potwierdza to także opinia eksperta, według której rytuksymab *jest najczęściej lekiem w ostatniej linii w leczeniu RZS*.

Ponadto wątpliwości analityków budzi uwzględnienie BAR jako komparatora w dalszych liniach leczenia, podczas gdy treść programu (obowiązującego i wnioskowanego) jednoznacznie ogranicza jego stosowanie do pierwszej linii leczenia w PL. Ma to potwierdzenie w danych NFZ, z których wynika dotychczasowe finansowanie BAR w pierwszej linii leczenia. Wnioskodawca uzasadnia takie podejście prognozowaniem sytuacji refundacyjnej, jednak zdaniem analityków AOTMiT ten argument nie jest wystarczający.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Przy doborze komparatorów źródłem informacji może być m.in. wykaz świadczeń gwarantowanych, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi. W związku z powyższym analitycy AOTMiT stoją na stanowisku, że komparatorami w dalszych liniach leczenia w ramach programu powinny być wszystkie leki objęte programem B.33 z wyjątkiem baricytynybu, a więc: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, tofacytynyb i – jako komparator dodatkowy – rytuksymab.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Rinvoq™ (upadacetynib, UPA) stosowanego w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności choroby, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności choroby (DAS28 &gt;5,1 lub DAS &gt;3,7 lub SDAI &gt;26), u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy nieleczeni uprzednio w ramach Programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio lekami anty-TNF, anty IL-6 i inhibitorami JAK) – I linia leczenia</li> <li>chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach Programu lekowego (po terapii anty-TNF) – II linia leczenia</li> </ul> <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. chorych z postacią uogólnioną RZS (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).</p> <p>Komentarz: Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę, dzieci</p>	Brak
Interwencja	<p>Zgodnie z ChPL Rinvoq™:</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego upadacetynib dla dorosłych chorych na RZS wynosi 15 mg, 1 raz na dobę w postaci tabletek doustnych o przedłużonym uwalnianiu. UPA (upadacetynib) podaje się w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii.</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z MTX. (wyniki dotyczące zastosowania UPA w monoterapii w porównaniu z MTX w monoterapii przedstawiono na podstawie badania SELECT-MONOTHERAPY w załączniku).</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>	Brak



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) – załącznik B.33:</p> <p>III. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– inhibitory anty-TNF: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF);</li> <li>– inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>– inhibitory JAK: tofacytynib (TOF) i baricytynib (BAR);</li> </ul> <p>IV. Linia leczenia w Programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– inhibitor IL-6: tocilizumab (TOC);</li> <li>– inhibitory JAK: tofacytynib (TOF) i baricytynib (BAR)</li> </ul> <p>Włączano wyłącznie badania, w których stosowano wyżej wymienione produkty lecznicze w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną (SSZ) czy leflunomidem (LEF). Nie włączano badań, w których leki te stosowane były w monoterapii.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory, włączane będą badania randomizowane dla porównań UPA lub komparator względem placebo lub dla porównań komparatorów pomiędzy sobą, na podstawie, których będzie można wykonać NMA.</p>	Niezgodny z założonymi.	Wśród komparatorów pominięto rytuksymab (patrz Rozdz. 3.4.2)
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>• ocena aktywności choroby (m.in. na podstawie wskaźników DAS, DAS28, SDAI, CDAI czy skali VAS);</li> <li>• ocena porannej sztywności stawów;</li> <li>• ocena natężenia bólu;</li> <li>• ocena jakości życia;</li> <li>• ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).</li> </ul> <p>W przypadku badań RCT włączanych do NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności na podstawie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;</li> <li>• ocena bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem</li> </ul> <p>Komentarz: Do NMA włączano wyłącznie badania, w których wyżej wymienione punkty końcowe oceniano w czasie 3 i/lub 6 miesięcy.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	Brak
Typ badań	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko jeśli nie zostaną odnaleziona badania z grupą kontrolną) Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p>	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Brak
Inne kryteria	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe Komentarz: dopuszczono uwzględnienie w NMA wyników badań zakończonych, nieopublikowanych dla interwencji badanej pochodzących z rejestrów badań klinicznych</p>	Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Niezdadne z założonymi.	Brak

Skróty: UPA – upadacynyb; ADA – adalimumab, BAR – baricytynib, CER – certolizumab, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infliksymab, TOC – tocilizumab, TOF – tofacytynib; MTX – metotreksat; LEF – leflunomid; SSZ – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); IL-6 – szlak interleukiny 6; ACR – American College of Rheumatology; DAS – wskaźnik aktywności choroby (Disease Activity Score); DAS 28 – wariant wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Score); SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby (Simplified Disease Activity Index); CDAI – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Crohn's Disease Activity Index); VAS – wizualna skala analogowa (visual analog scale); RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RCT – randomizowane badanie kliniczne; NMA – metaanaliza sieciowa.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 25.09.2019.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 6.10.2020. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku przeglądy systematyczne z metaanalizami: Wang 2020, Lee 2020, Pope 2020.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – SELECT-COMPARE, porównujące UPA+MTX z ADA+MTX oraz z PLC+MTX (po uprzednim stosowaniu MTX). Ponadto do metaanalizy sieciowej (NMA) włączono 54 badania (opisane w 57 publikacjach), z których UPA dotyczyły 4 badania:

Pozostałe badania włączone do NMA dotyczyły komparatorów: [redacted]. Wykaz wszystkich badań włączonych do NMA znajduje się w rozdz. 3.6.1 AKL.

Do analizy dodatkowej włączono badanie SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019): UPA vs kontynuacja MTX (po uprzednim stosowaniu MTX).

Ponadto przedstawiono wnioski 6 przeglądów systematycznych: Bechman 2019, Bechamn 2019a, Jegatheeswaran 2019, Song 2019, Song 2019a oraz Wenhui 2019.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja i punkty końcowe
<b>SELECT-COMPARE</b> (Fleischmann 2019, Fleischmann 2019a i EMA 2019) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	– wieloośrodkowe (286 ośrodków) – trójramienne – randomizowane – podwójnie zaślepienie – hipoteza non-inferiority i superiority: non-inferiority dla ACR50 i DAS28-CRP $\leq 3,2$ (UPA vs ADA); superiority dla wszystkich punktów końcowych porównania UPA vs ADA i UPA vs PLC z wyjątkiem progresji radiologicznej porównania UPA vs ASA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• zdiagnozowanie RZS na <math>\geq 3</math> miesiące przed rozpoczęciem badania, zgodnie z kryteriami ACR/EULAR z 2010 r.;</li> <li>• aktywna choroba zdefiniowana jako: <math>\geq 6</math> obrzmiących (z 66 przebadanych) oraz <math>\geq 6</math> tkliwych (z 68 przebadanych) stawów (ocena na badaniu skriningowym), stężenie hs-CRP (ang. high-sensitivity C-reactive protein – wysoko czułe białko C-reaktywne) <math>\geq 5</math> mg/l (GGN=2,87 mg/l);</li> <li>• spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów stwierdzone podczas badania przesiewowego:</li> <li>• obecność <math>\geq 3</math> zmian w badaniu RTG rąk oraz stóp;</li> <li>• obecność <math>\geq 1</math> zmiany w badaniu RTG rąk oraz stóp oraz dodatni czynnik reumatoidalny (RF, ang. rheumatoid factor) lub pozytywny wynik na obecność przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP, ang. anti-cyclic citrullinated protein antibody);</li> <li>• konieczność stosowania MTX przez okres <math>\geq 3</math> miesięcy (w stabilnej dawce wynoszącej od 15 do 25 mg/tydz. lub <math>\geq 10</math> mg/tydz. w przypadku braku tolerancji względem dawki 15</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja i punkty końcowe
	<p>– okres obserwacji: faza podstawowa 26 tyg., faza rozszerzona: 48 tyg.</p> <p>– interwencje:</p> <p>Interwencja badana: UPA+MTX UPA podawany 1 raz na dobę w dawce 15 mg wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX</p> <p>Interwencja kontrolna: ADA+MTX (aktywna kontrola) lub PLC+MTX</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA podawany co 2 tygodnie w dawce 40 mg wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX;</li> <li>• PLC wraz ze stabilną, towarzyszącą dawką MTX.</li> </ul> <p>(średnia dawka MTX ok. 17mg/tydz.)</p>	<p>mg) na <math>\geq 4</math> tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego produktu leczniczego, z koniecznością kontynuacji w trakcie trwania badania (dodatkowo wszyscy chorzy powinni przyjmować suplement diety z kwasem foliowym lub folinowym przez cały czas trwania badania), ponadto, mogły obowiązywać dodatkowe lokalne kryteria;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku stosowania NLPZ i acetaminofenu/paracetamolu, chory musiał przyjmować stabilne dawki w czasie <math>\geq 1</math> tygodnia przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• w przypadku stosowania doustnych kortykosteroidów (dawka równoważna prednizonu <math>\leq 10</math> mg/dobę) lub wziewnych kortykosteroidów, chory musiał przyjmować stabilne dawki w czasie <math>\geq 4</math> tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• w przypadku stosowania LMPCh innych niż MTX, przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku konieczne było ich odstawienie oraz zastosowanie okresu wymywania wynoszącego co najmniej 5-cio krotność czasu półtrwania danego leku lub zdefiniowanego w protokole, odpowiedniego dla poszczególnych leków:</li> <li>• dla: minocykliny, penicylaminy, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny, chlorochiny, azatiopryny, preparatów złota, cyklofosfamidu, takrolimusu, cyklosporyny, mykofenolanu wynosił on <math>\geq 4</math> tygodnie (mogą obowiązywać także dodatkowe lokalne kryteria);</li> <li>• dla leflunomidu, jeśli nie zastosowano procedury eliminacji wynosił on <math>\geq 8</math> tygodni, natomiast w przypadku zastosowania procedury eliminacji różnił się i wynosił odpowiednio 11 dni (w przypadku wykorzystania kolestyraminy) lub 30 dni (w przypadku wypłukiwania węglem aktywowanym lub postępowaniem zgodnym z lokalnymi zaleceniami);</li> <li>• w skład populacji badania mogło wchodzić do 20% chorych, którzy stosowali wcześniej najwyżej 1 lek biologiczny (z wyłączeniem ADA) w przypadku kiedy czas ekspozycji wynosił <math>&lt; 3</math> miesiące lub jego stosowanie przerwano ze względu na brak tolerancji (bez względu na czas trwania leczenia), w takim przypadku obowiązywał odpowiedni wymagany czas wymywania przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, który wynosił co najmniej 5-cio krotność czasu półtrwania danej substancji lub: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 4</math> tygodnie dla ETA;</li> <li>• <math>\geq 8</math> tygodni dla INF, CTP, GOL, ABT, TOC;</li> <li>• <math>\geq 1</math> roku dla RTX lub <math>\geq 6</math> miesięcy w przypadku kiedy poziom komórek B powrócił do tego oznaczonego przed leczeniem lub mieścił się w prawidłowym zakresie (jeżeli wartość oznaczona przed zastosowaniem leczenia nie jest znana);</li> </ul> </li> <li>• chorzy musieli zaprzestać stosowania jakichkolwiek silnych opioidów na <math>\geq 1</math> tydzień przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku oraz doustnych tradycyjnych środków medycyny chińskiej na <math>\geq 4</math> tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• konieczność uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego z surowicy krwi na wizycie przesiewowej oraz ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu w czasie badania wykonanego przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (osoby z granicznym wynikiem testu ciążowego z surowicy otrzymanego podczas badania przesiewowego muszą wykonać kolejny test ciążowy z surowicy <math>\geq 3</math> dni później celem udokumentowania utrzymującego się negatywnego wyniku testu ciążowego);</li> <li>• w przypadku kobiet, konieczne było udokumentowane przejście menopauzy, pełnej chirurgicznej sterylności lub stosowanie co najmniej jednej zalecanej w protokole metody zapobiegania ciąży od 1. dnia trwania badania do 150. dnia po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego podskórnie i 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego doustnie (dodatkowo mogły obowiązywać lokalne kryteria);</li> <li>• w przypadku mężczyzny aktywnego seksualnie, którego partnerka może zajść w ciążę, konieczne było stosowanie zalecanej w protokole metody antykoncepcji od 1. dnia trwania badania do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku podawanego doustnie (dodatkowo mogły obowiązywać lokalne kryteria);</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>UPA+MTX: N=651 ADA+MTX: N=327 PLC+MTX: N=651</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź ACR20</li> <li>• ocena aktywności choroby DAS28-CRP</li> </ul>

Skróty: UPA – upadacynyb; ADA – adalimumab, BAR – baricytyn b, CTP – certolizumab, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infliksymab, TOC – tocilizumab, TOF – tofacytyn b; RTX – rytuksymab; PLC – placebo; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; MTX – metotreksat; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); IL-6 – szlak interleukiny 6; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; ACR 50 – osiągnięcie poprawy 50% wg kryteriów ACR; DAS 28 – wariant wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Score); RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RF – czynnik reumatoidalny (rheumatoid factor); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein); CCP – cykliczny peptyd cytrulinowy; GGN – górna granica normy

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 11.6.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej zostały opisane w rozdziale 11.6.2. AKL. Charakterystyka badania SELECT-MONOTHERAPY została przedstawiona w rozdz. 11.8.1. AKL. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski w rozdz. 11.4 AKL.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Główne badanie włączone do analizy klinicznej badanie (SELECT-COMPARE) było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją i zgodnie z oceną wnioskodawcy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Według oceny wnioskodawcy w przypadku pozostałych badań włączonych do metaanalizy sieciowej NMA: *Ryzyko występowania błędów systematycznych określono jako niskie lub niejasne w większości badań włączonych do analizy. Przyczyną zaistniałej sytuacji był najczęściej brak wystarczająco dokładnego opisu randomizacji i zaślepienia przedstawionego w poszczególnych dokumentach. Tylko w pięciu przypadkach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako wysokie, jednak nie powinno to mieć istotnego wpływu na ostateczną ocenę wiarygodności uzyskanych wyników. Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.*

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 3.8 AKL

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdz. 8 i 10):

1. *Analiza została przeprowadzona na podstawie porównania bezpośredniego z jednym z wybranych komparatorów (adalimumab). Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących UPA+MTX względem pozostałych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że wykonano porównanie bezpośrednie z adalimumabem na podstawie badania RCT, w którym wykazano przewagę interwencji badanej, w związku z czym okoliczności opisane w art. 13.3 Ustawy o refundacji nie zachodzą;*
2. *Badanie SELECT-COMPARE dotyczyło populacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej metotreksatem. W badaniu podano informację, że w przypadku stosowania innych leków z grupy ksLMPCh należało przerwać terapię w czasie określonym protokołem badania, natomiast autorzy badania nie wskazali odsetka chorych, u których zastosowano co najmniej 2 ksLMPCh przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Należy jednak podkreślić, że przedstawione dowody są wystarczająco wiarygodne ze względu na fakt, iż MTX stanowi w analizowanym wskazaniu standardowy sposób postępowania klinicznego a ponadto wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii biologicznej już po jednym ksLMPCh;*
3. *Do badania SELECT-COMPARE włączano chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Autorzy badania nie wskazali odsetka chorych z wysoką aktywnością choroby na początku udziału w badaniu, jednak średni wynik w skali DAS28-CRP wynoszący w momencie rozpoczęcia badania 5,8 pkt (SD: 1,0) wskazuje na przewagę chorych z wysoką aktywnością choroby;*
4. *Badanie SELECT-COMPARE dotyczy w większości chorych, którzy uprzednio nie byli poddani terapii biologicznej. Wyniki uzyskane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na stosowanie/brak stosowania uprzednio terapii biologicznej świadczą o porównywalnej skuteczności UPA. Daje to podstawę do wnioskowania o pełnej populacji chorych na podstawie wyników ogółem przedstawionych w badaniu SELECT-COMPARE;*
5. *Brak precyzyjnej informacji na temat uczestniczenia lub braku w badaniu SELECT-COMPARE chorych z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub z RZS z wtórną amyloidozą lub z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń Sjögrena. Należy jednak podkreślić, że są to postaci rzadkie, dla których w przypadku większości leków biologicznych nie są dostępne badania kliniczne, dlatego też ze względów etycznych analizowana interwencja powinna być finansowana również w tym wskazaniu;*
6. *W części publikacji brak informacji na temat wcześniejszej terapii lekami biologicznymi;*
7.
8. *Przegląd systematyczny Bechman 2019 – brak wniosków bezpośrednio dotyczących UPA;*
9. *W wielu badaniach po okresie od 12-16 tyg. stosowano terapie ratunkowe rozumiane jako wprowadzenie aktywnego leczenia lub zwiększenie jego dawki lub też zmiana dawki/rodzaju stosowanego leku ksLMPCh. W większości przypadków wyniki przedstawiane były dla populacji chorych zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup;*

10. [redacted]
11. [redacted]
12. [redacted]
13. [redacted]
14. [redacted]
15. Części badań nie przedstawiono informacji na temat wartości DAS28 (CRP) lub DAS28 (ESR) bądź obu tych wskaźników.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL rozdz. 8 i 10):

1. W NMA ocenę skuteczności oparto na analizie ACR, podczas gdy zgodnie z zapisami Programu lekowego bardziej zasadnym byłoby wykonanie analizy w oparciu o DAS28(CRP). Istotnym jest jednak, że w badaniach nie była oceniana zmiana aktywności choroby z wysokiej na umiarkowaną (tj. uzyskanie DAS28-CRP <5,1). Prawdopodobnie jest to związane z faktem, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania uwzględniano w nim chorych o nasileniu choroby umiarkowanym do ciężkiego dlatego też ocena zmiany nasilenia do umiarkowanego nie była adekwatna;
2. Dane z części analizowanych badań odczytano z wykresów – jakość tych danych jest niższa w porównaniu do danych uzyskanych z zestawień tabelarycznych lub z tekstu publikacji;
3. W celu zachowania wskazanego w ChPLach, odpowiedniego dla poszczególnych produktów leczniczych okresu, dla którego należy ocenić odpowiedź na leczenie wyniki odczytywano z wykresu, pomimo dostępności wyników w tekście/tabeli dla innego okresu obserwacji (np. z badania Kang 2018 nie uwzględniono danych podanych dla 16 tyg. przedstawionych w tekście publikacji, gdyż zgodnie z ChPL ocena odpowiedzi na leczenie powinna zostać dokonana po 12 tygodniach – dane te odczytano z wykresu);
4. W części badań wartości przeliczano z odsetka podanego w publikacji;
5. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla upadacytynibu. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz dane pochodzące z rekordu WHO UMC, w pewnym sensie może odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Brak badań obserwacyjnych może wynikać z faktu, iż UPA jest nową technologią medyczną

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W NMA pominięto porównanie z [redacted].
2. Niekonsekwencja w interpretacji wyników NMA [redacted]

3. NMA w zakresie bezpieczeństwa [redacted], co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania SELECT-COMPARE (wg Tab. 2 AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
<b>Odpowiedź ACR 20/50/70</b>	<p>Odpowiedź definiowano jako poprawę w kryteriach ACR odpowiednio o 20, 50 i 70%. W ramach ACR oceniane było zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj. ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności, poziomu wskaźników ostrej fazy (stężenia CRP lub wartości OB).</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła częstość występowania odpowiedzi ACR20 w 12 tyg., a dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi podczas wszystkich wizyt kontrolnych były: częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p> <p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację ACR względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28 [Dougados 2009].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<b>Wskaźnik DAS28</b>	<p>Na wynik wskaźnika DAS28 składa się dokonanie przez badaczy oceny następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów);</li> <li>wartości ESR/stężenia CRP;</li> <li>ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego [Wells 2009, Felson 1995, Prevoo 1995].</li> </ul> <p>W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano częstość występowania remisji choroby, zdefiniowanej poprzez wynik w skali DAS28 uwzględniający stężenie białka c-reaktywnego (DAS28 (CRP)) o wartości &lt;2,6 oznaczony w 12 tyg. Dodatkowo podczas każdej z wizyt oceniano częstość występowania niskiej aktywności choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) ≤3,2), częstość występowania remisji choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) &lt;2,6) oraz zmianę w skali DAS28 (CRP) względem wartości początkowych w 12. i 24. tyg. badania.</p>	<p>Obniżenie wartości wskaźnika DAS28 świadczy o mniejszej aktywności choroby, a tym samym o lepszej skuteczności leczenia.</p> <p>Ocena aktywności choroby pozwala określić aktualny stan chorego oraz skuteczność zastosowanej przez lekarza farmakoterapii.</p> <p>Wskaźnik DAS28 umożliwia dokładniejszą ocenę aktywności choroby niż pojedynczy pomiar, cechuje się również odpowiednią czułością, która pozwala na ocenę nawet niewielkich zmian w aktywności choroby.</p> <p>Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby wyrażane wskaźnikiem DAS28:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;2,6 – remisja;</li> <li>≤3,2 – mała aktywność choroby;</li> <li>&gt;3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>&gt;5,1 pkt. – duża aktywność choroby [Anderson 2012].</li> </ul> <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt [Fransen 2005].</p> <p>Dla populacji chorych na RZS, MCID dla wskaźnika DAS28 (CRP) oraz DAS28-ESR wynoszą odpowiednio -1,02 i -1,17 [Ward 2015].</p>
<b>Wskaźnik CDAI (kliniczny wskaźnik)</b>	<p>Za pomocą wskaźnika CDAI ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 uwzględnionych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik CDAI stanowi algebraiczną sumę:</p>	<p>Obniżenie wartości wskaźnika CDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
<b>aktywności choroby)</b>	<p>liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza. Brak parametru CRP w ocenie wskaźnika CDAI umożliwia jego szerokie użycie w codziennej praktyce klinicznej bez konieczności zlecenia badań laboratoryjnych [Salomon-Escoto 2011].</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania remisji choroby oraz częstość występowania niskiej aktywności choroby w 12. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), 26. i 48 tyg. wyrażonej w skali CDAI kolejno jako: CDAI <math>\leq</math>2,8 oraz CDAI <math>\leq</math>10. Dodatkowo mierzono zmianę aktywności choroby w skali CDAI w 12., 24., 48. tyg. badania względem wartości początkowych.</p>	<p>Im wyższa częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby, tym większa skuteczność leczenia</p> <p>MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) dla wskaźnika CDAI zależy od początkowej aktywności choroby i wynosi odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 u chorych z wysoką aktywnością choroby (CDAI &gt;22);</li> <li>• 6 u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (CDAI w zakresie od 10 do 22);</li> <li>• 1 u chorych z niską aktywnością choroby (CDAI &lt;10) [Curtis 2015].</li> </ul> <p>Zmiana wartości CDAI w stosunku do wartości początkowych o 50% świadczy o niewielkiej odpowiedzi na leczenie, zmiana o 70% świadczy o umiarkowanej odpowiedzi na leczenie, a zmiana o 85% o znacznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki te dobrze korelują z odpowiedzią ACR kolejno o 20, 50 i 70% [Aletaha 2012].</p>
<b>Wskaźnik SDAI</b>	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 zawartych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik SDAI stanowi algebraiczną sumę: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wartości CRP, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza [Salomon-Escoto 2011].</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania remisji choroby oraz częstość występowania niskiej aktywności choroby wyrażonej w skali SDAI kolejno jako: SDAI <math>\leq</math>3,3 oraz SDAI <math>\leq</math>11. Dodatkowo mierzono zmianę aktywności choroby w skali SDAI w 12., 24., 48. tyg. badania względem wartości początkowych.</p>	<p>Obniżenie wartości wskaźnika SDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia. Im wyższa częstość występowania remisji i niskiej aktywności choroby, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Zmiana wartości SDAI w stosunku do wartości początkowych o 50% świadczy o niewielkiej odpowiedzi na leczenie, zmiana o 70% świadczy o umiarkowanej odpowiedzi na leczenie, a zmiana o 85% o znacznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki te dobrze korelują z odpowiedzią ACR kolejno o 20, 50 i 70% [Aletaha 2012].</p>
<b>Remisja choroby zgodnie z kryteriami Booleana</b>	<p>W czasie badania przeprowadzono ocenę częstości występowania remisji choroby zgodnej z kryteriami klasyfikacji RZS wg ACR i EULAR opartej na definicji Booleana (dodatkowy punkt końcowy oceniany na wszystkich wizytach kontrolnych), rozumianej jako osiągnięcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby obrzękniętych stawów wynoszącej <math>\leq</math>1 (spośród 28 stawów poddanych ocenie);</li> <li>• liczby tkliwych stawów wynoszącej <math>\leq</math>1 (spośród 28 stawów poddanych ocenie);</li> <li>• stężenia CRP o wartości <math>\leq</math>1 mg/dl;</li> <li>• aktywności choroby w ocenie chorego wynoszącej <math>\leq</math>1 (w skali VAS).</li> </ul>	<p>Im wyższa częstość występowania remisji, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Celem leczenia RZS jest m.in. uzyskanie remisji choroby, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe związane z remisją choroby można uznać za istotne klinicznie.</p>
<b>Ocena aktywności choroby w skali VAS</b>	<p>W 12., 24. i 48. tyg. badania za pomocą skali VAS mierzono zmianę aktywności choroby (w ocenie chorego oraz w ocenie badacza) względem wartości początkowych.</p> <p>Zakres skali wynosił od 0 mm do 100 mm, gdzie 0 oznaczało najlepszy możliwy stan zdrowia, a 100 najgorszy możliwy stan zdrowia.</p>	<p>Im niższy wynik w skali VAS (co odpowiada mniejszej aktywności choroby), tym leczenie jest skuteczniejsze</p> <p>Aktywność choroby jest związana z nasileniem objawów, a tym samym jakością życia, dlatego też w opinii analityków, punkty końcowe dotyczące aktywności choroby można uznać za istotne klinicznie.</p>
<b>Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów</b>	<p>W badaniu oceniano zmianę wskaźników dotyczących oceny liczby obrzękniętych [0-66] oraz bolesnych [0-68] stawów względem wartości początkowych w 12., 24. i 48 tyg.</p>	<p>Im mniejsza liczba bolesnych/obrzękniętych stawów tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>W opinii EMA odnoszącej się do analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest m.in. remisja bólu stawów i remisja obrzęku stawów [EMA 2017].</p>
<b>Wskaźniki ostrej fazy (CRP)</b>	<p>W badaniu oceniano wskaźnik ostrej fazy który mierzono jako zmianę średniego stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/l] w 12., 24. i 48 tyg.</p>	<p>Im niższe stężenie CRP tym większa skuteczność leczenia. Im większe obniżenie stężenia wskaźnika ostrej fazy względem wartości początkowych tym większa skuteczność leczenia.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
		<p>Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada zmianom aktywności RZS w krótkim czasie [Jura-Półtorak 2011].</p> <p>W opinii EMA dotyczących analizy klinicznej leków stosowanych w leczeniu RZS wskazano, iż obecnie głównym celem leczenia RZS jest remisja stanu zapalnego [EMA 2017].</p> <p>Mediana wartości stężenia CRP u zdrowych ludzi wynosi 0,8 mg/l [Pepys 2003].</p>
<b>Ocena natężenia bólu</b>	<p>W badaniu mierzono zmianę w ocenie natężenia bólu w opinii chorego w skali VAS [od 0 do 100 mm] względem wartości początkowych w 12., 24. i 48 tyg. badania.</p>	<p>Im niższy wynik w skali VAS (co odpowiada ogólnemu zmniejszeniu odczuwania bólu), tym leczenie jest skuteczniejsze.</p> <p>Objawy bólowe uznaje się za kluczowe w przypadku chorych na RZS. Z perspektywy chorego, złagodzenie lub wyeliminowanie bólu stanowi ważniejszy efekt terapeutyczny w porównaniu z uzyskaniem korzystnych zmian klinicznych w obrazie radiologicznym. Ból wpływa na obniżenie jakości życia chorego, na objawy zmęczenia i zaburzenia poznawcze [Cutolo 2014, Taylor 2016].</p> <p>W przypadku chorych z RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS [Hawker 2011].</p>
<b>Ocena porannej sztywności stawów</b>	<p>Ocenę porannej sztywności stawów określono jako zmianę czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych w 12., 24. i 48 tyg. badania. Punkt ten oceniano podczas każdej z wizyt kontrolnych.</p>	<p>Im krótszy czas trwania porannej sztywności stawów tym wyższa skuteczność leczenia.</p> <p>Z punktu widzenia chorego najważniejszymi objawami RZS są ból, obrzęk i sztywność stawów [Symmons 2010].</p> <p>Ocena sztywności stawów służy jako składowa w ocenie aktywności choroby, dlatego w opinii analityków, punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p>
<b>Ocena progresji radiologicznej</b>	<p>Ocena progresji radiologicznej w 26 i 48 tyg. choroby obejmowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania braku progresji radiologicznej (zdefiniowanej jako zmiana wartości mTSS o <math>\leq 0</math>);</li> <li>• zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w zmodyfikowanej skali Sharpa/van der Hejde (mTSS);</li> <li>• zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych;</li> <li>• zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych.</li> </ul> <p>W celu oceny progresji radiologicznej, podczas badań przesiewowych oraz w 26 tyg. (dodatkowo w 14 tyg., w przypadku chorych którzy otrzymali terapię ratunkową) wykonano zdjęcia rentgenowskie dłoni i stóp, które następnie poddano przeglądowi w sposób zaślepiony względem daty ich wykonania przez 2 niezależnych lekarzy. W przypadku braku porozumienia, ocenę przeprowadzał trzeci niezależny lekarz (orzekający). W ostatecznych wynikach badania przedstawiano wynik otrzymany z 2 najbliższych sobie ocen.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszym zniszczeniu strukturalnym stawów, tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Nie jest znana wartość MCID dla progresji radiologicznej, jednakże zmiany radiologiczne świadczą o zniszczeniu strukturalnym stawów, a zatem o postępie choroby.</p>
<b>Wskaźnika HAQ-DI<sup>3</sup></b>	<p>HAQ-DI jest to samodzielnie wypełniany przez chorego kwestionariusz, składający się z 20 pytań, które odnoszą się do 8 domen: ubieranie się/ dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, poruszanie się, higiena, zdolność chwytania, sięganie i czynności codzienne.</p>	<p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego.</p>

<sup>3</sup> HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia



Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
	<p>Chorzy oceniają swoją zdolność do wykonywania powyższych czynności w czasie ostatniego tygodnia w oparciu o następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak jakichkolwiek trudności (0 pkt);</li> <li>• z pewnymi trudnościami (1 pkt);</li> <li>• z trudnością (2 pkt);</li> <li>• brak możliwości wykonania czynności (3 pkt).</li> </ul> <p>Punkty przyznane każdej z czynności są sumowane i obliczany jest całkowity wynik średni mieszczący się w zakresie od 0 do 3 pkt, przy czym 0 pkt oznacza brak niepełnosprawności a wynik 3 pkt oznacza upośledzenie wykonywania ocenianych czynności o ciężkim stopniu nasilenia, wysoki stopień braku samodzielności i niepełnosprawność [Bruce 2005].</p> <p>W badaniu oceniano średnią zmianę wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych w 12. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), 26. i 48. tyg. oraz częstość występowania klinicznie istotnej poprawy wskaźnika HAQ-DI w 48 tyg.</p>	<p>Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p> <p>Upośledzenie sprawności fizycznej spowodowane jest rozwojem RZS i negatywnie wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych aktywności. Związane jest z poranną sztywnością stawów, zmniejszeniem produktywności w pracy oraz niezdolnością do pracy [Cutolo 2014, Taylor 2016].</p> <p>Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 j. jest uważana za istotną klinicznie [Fleischmann 2019a]. Wynik HAQ-DI &lt;0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie [Behrens 2019].</p>
<b>Kwestionariusz SF-36<sup>4</sup></b>	<p>Kwestionariusz SF-36 jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się z 36 pytań w 8 domenach: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, vitalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne.</p> <p>Wyższy wynik oznacza wyższy poziom funkcjonalności. Domena funkcjonowanie fizyczne ocenia ograniczenia chorego w wykonywaniu czynności fizycznych związane z problemami zdrowotnymi.</p> <p>Podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36 (PCS) jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne [Turska 2009].</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu mierzono średnią zmianę w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych w 12., 26. i 48 tyg.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o <math>\geq 10</math> punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007].</p> <p>Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36) uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015].</p>
<b>FACIT-F<sup>5</sup></b>	<p>Kwestionariusz FACIT służy do oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych. W przypadku chorych na RZS ważnym elementem jakości życia chorego jest uczucie zmęczenia, dlatego też do jego oceny służy odmiana kwestionariusza FACIT-F.</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F składa się z 13 elementów odnoszących się do objawów specyficznych w samodzielnie wykonywanej przez chorego ocenie nasilenia zmęczenia oraz jego wpływu na codzienne aktywności. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego [Muszalik 2009].</p> <p>W badaniu oceniano średnią zmianę wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych w 12., 26. i 48 tyg.</p>	<p>Im wyższy wynik (co odpowiada silniejszemu zmęczeniu chorego) tym niższa skuteczność leczenia.</p> <p>Zmęczenie u chorych na RZS jest często odczuwane wyjątkowo silnie, utrzymując się bez związku z wykonywanymi wcześniej czynnościami. Nieakceptowalne natężenie zmęczenia utrzymuje się u znacznego odsetka chorych, pomimo prowadzonego postępowania terapeutycznego [Cutolo 2014, Taylor 2016].</p> <p>Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 4 punkty [Fleischmann 2019a].</p>

<sup>4</sup> SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

<sup>5</sup> FACIT F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych

### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA+MTX vs ADA+MTX

Tabela 13. Wyniki skuteczności w badaniu SELECT-COMPARE – jakość życia

Badanie (publikacja)	OBS	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych ***	12 tyg.	-0,60* (0,77)**	651	-0,49* (0,72)**	327	-0,11 (-0,21; -0,01)	TAK
	26 tyg.	-0,69 (0,85)	651	-0,57 (0,69)	327	-0,12 (-0,22; -0,02)	TAK
	48 tyg.	-0,73* (1,02)	651	-0,60* (0,72)	327	-0,13 (-0,24; -0,02)	TAK
Zmiana wyniku w skali SF-36 (PCS) względem wartości początkowych*	12 tyg.	7,9 (10,2)	651	6,3 (8,5)	327	1,60 (0,39; 2,81)	TAK
	26 tyg.	9,5 (11,74)	651	7,8 (9,58)	327	1,70 (0,32; 3,08)	TAK
	48 tyg.	9,8 (13,67)	651	8,1 (11,07)	327	1,70 (0,11; 3,29)	TAK
Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych*	12 tyg.**	9,0 (13,01)	651	7,4 (11,03)	327	1,60 (0,04; 3,16)	TAK
	26 tyg.**	9,7 (12,76)	651	8,2 (11,39)	327	1,5 (-0,02; 3,02)	NIE
	48 tyg.	10,2 (14,97)	651	8,9 (12,46)	327	1,3 (-0,47; 3,07)	NIE

\*wartości przedstawione przez autorów badania

\*\*SD obliczono na podstawie 95%CI odczytanych z wykresu

\*\*\* Poprawa wskaźnika HAQ-DI o co najmniej 0,22 pkt: 61,9% vs 52% pacjentów, OR (95%CI): 1,50 (1,15; 1,96), RD (95%CI): 0,10 (0,03; 0,16); NNT=10 (7; 34)

Skróty: FACIT-F – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue); HAQ-DI – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index); SF-36 – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. 6-Item Short Form Health Survey)

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie poprawy jakości życia wg kwestionariusza HAQ-DI oraz wg skali SF-36. Zmiana wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych osiągnęła istotność statystyczną dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX tylko w 12 tyg. okresie obserwacji, dla 26 tyg. i 48 tyg. okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu SELECT-COMPARE – odpowiedź ACR

Punkt końcowy	OB	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ACR 20	12 tyg.	462 (71,0)	651	206 (63,0)	327	1,44 (1,08; 1,90)	0,08 (0,02; 0,14)	NNT=13 (8; 50)	TAK
	26 tyg.	436 (67,0)	651	186 (56,9)	327	1,54 (1,17; 2,02)	0,10 (0,04; 0,17)	NNT=10 (6; 25)	TAK
	48 tyg.*	423 (65,0)	651	176 (53,8)	327	1,59 (1,21; 2,09)	0,11 (0,05; 0,18)	NNT=10 (6; 20)	TAK
ACR 50	12 tyg.***	293 (45,0)	651	95 (29,1)	327	2,00 (1,50; 2,66)	0,16 (0,10; 0,22)	NNT=7 (5; 10)	TAK
	26 tyg.	351 (53,9)	651	137 (41,9)	327	1,62 (1,24; 2,12)	0,12 (0,05; 0,19)	NNT=9 (6; 20)	TAK
	48 tyg.*	319 (49,0)	651	130 (39,8)	327	1,46 (1,11; 1,91)	0,09 (0,03; 0,16)	NNT=12 (7; 34)	TAK
ACR 70	12 tyg.*	163 (25,0)	651	42 (12,8)	327	2,27 (1,57; 3,28)	0,12 (0,07; 0,17)	NNT=9 (6; 15)	TAK
	26 tyg.*	226 (34,7)**	651	75 (22,9)**	327	1,79 (1,32; 2,42)	0,12 (0,06; 0,18)	NNT=9 (6; 17)	TAK
	48 tyg.*	234 (35,9)	651	75 (22,9)	327	1,89 (1,39; 2,55)	0,13 (0,07; 0,19)	NNT=8 (6; 15)	TAK

Skróty: UPA – upadacytynib; ADA – adalimumab; MTX – metotreksat; ACR 20/50/70 – osiągnięcie poprawy 20%/50%/70% wg kryteriów ACR \*z uwzględnieniem NRI

\*\*wartości odczytane z wykresu

\*\*\*na podstawie analizy 95% CI dla różnic między grupami wykazano, iż analiza non-inferiority z zastosowaniem wielokrotnych porównań została potwierdzona; założona delta wynosiła -10%

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR 20, ACR 50, ACR 70.

Tabela 15. Wyniki skuteczności w badaniu SELECT-COMPARE – remisja i aktywność choroby – odsetek pacjentów

Punkt końcowy		OB	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) <2,6 pkt)	populacja ogólna	12 tyg.*	189 (29,0)	651	59 (18,0)	327	1,86 (1,34; 2,58)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK
		26 tyg.*	267 (41,0)	651	88 (26,9)	327	1,89 (1,41; 2,52)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK
		48 tyg.*	247 (37,9)	651	91 (27,8)	327	1,59 (1,19; 2,12)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK
	wcześniejsze bLMPCh	12 tyg.	17 (31,5)	54	4 (11,8)	34	3,45 (1,05; 11,34)	0,20 (0,03; 0,36)	5 (3; 34)	TAK
	brak bLMPCh	12 tyg.	170 (28,5)	597	55 (18,8)	293	1,72 (1,22; 2,43)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (7; 25)	TAK
Remisja choroby (wynik w skali CDAI ≤2,8 pkt)		12 tyg.	84 (12,9)	651	26 (8,0)	327	1,72 (1,08; 2,72)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)	TAK
		26 tyg.	150 (23,0)	651	45 (13,8)	327	1,88 (1,30; 2,70)	0,09 (0,04; 0,14)	12 (8; 25)	TAK
		48 tyg.	163 (25,0)	651	55 (16,8)	327	1,65 (1,18; 2,32)	0,08 (0,03; 0,13)	13 (8; 34)	TAK
Remisja choroby zgodnie z kryteriami Booleana		12 tyg.	65 (10,0)	651	13 (4,0)	327	2,68 (1,45; 4,94)	0,06 (0,03; 0,09)	17 (12; 34)	TAK
		26 tyg.	117 (18,0)	651	32 (9,8)	327	2,02 (1,33; 3,06)	0,08 (0,04; 0,13)	13 (8; 25)	TAK
		48 tyg.*	137 (21,0)	651	49 (15,0)	327	1,51 (1,06; 2,16)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK
Remisja choroby (wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt)		12 tyg.	78 (12,0)	651	23 (7,0)	327	1,80 (1,11; 2,92)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)	TAK
		26 tyg.*	156 (24,0)	651	45 (13,8)	327	1,97 (1,37; 2,84)	0,10 (0,05; 0,15)	10 (7; 20)	TAK
		48 tyg.*	163 (25,0)	651	55 (16,8)	327	1,65 (1,18; 2,32)	0,08 (0,03; 0,13)	13 (8; 34)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali DAS28 (CRP) ≤3,2 pkt)		12 tyg.*,**	293 (45,0)	651	94 (28,7)	327	2,03 (1,53; 2,70)	0,16 (0,10; 0,22)	7 (5; 10)	TAK
		26 tyg.	358 (55,0)	651	127 (38,8)	327	1,92 (1,47; 2,52)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)	TAK
		48 tyg.*	325 (49,9)	651	114 (34,9)	327	1,86 (1,42; 2,45)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali CDAI ≤10 pkt)		12 tyg.*	260 (39,9)	651	98 (30,0)	327	1,55 (1,17; 2,06)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK
		26 tyg.	345 (53,0)	651	124 (37,9)	327	1,85 (1,41; 2,42)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK
		48 tyg.	306 (47,0)	651	111 (33,9)	327	1,73 (1,31; 2,27)	0,13 (0,07; 0,19)	8 (6; 15)	TAK
Niska aktywność choroby (wynik w skali SDAI ≤11 pkt)		12 tyg.	260 (39,9)	651	98 (30,0)	327	1,55 (1,17; 2,06)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (7; 25)	TAK
		26 tyg.*	352 (53,9)	651	127 (38,8)	327	1,85 (1,41; 2,43)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK
		48 tyg.*	319 (49,0)	651	114 (34,9)	327	1,80 (1,36; 2,36)	0,14 (0,08; 0,21)	8 (5; 13)	TAK

Skróty: bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; CDAI – kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. Clinical Disease Activity Index); DAS28 – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów (ang. Disease Activity Score 28); DAS28 (CRP) – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości CRP (ang. Disease Activity Score 28 C-reactive protein); OB – okres obserwacji; SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index)

^wartości średnie oraz 95%CI odczytano z wykresów (SD obliczono na podstawie odczytanego 95%CI)

\*\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*\*wartość została podana w treści publikacji błędnie, w związku z czym odczytano ją z wykresu (autorzy publikacji wskazali w tekście taką samą wartość dla ADA i PLC, podczas gdy wartości na wykresie wyraźnie się różnią)

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie odsetka pacjentów z remisją choroby (DAS28 (CRP) <2,6 pkt; CDAI ≤2,8 pkt) oraz z niską aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Booleana, SDAI ≤3,3 pkt, DAS28 (CRP) ≤3,2 pkt, CDAI ≤10 pkt, SDAI ≤11 pkt).

**Tabela 16. Wyniki skuteczności w badaniu SELECT-COMPARE – remisja i aktywność choroby – zmiana względem wartości wyjściowej**

Badanie (publikacja)	OBS	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w skali DAS28 (CRP) względem wartości początkowych*	12 tyg.	-2,48** (1,79)	651	-1,99*** (1,63)	327	-0,49 (-0,71; -0,27)	TAK
	26 tyg.	-2,81 (2,04)	651	-2,28 (1,63)	327	-0,53 (-0,77; -0,29)	TAK
Zmiana w skali SDAI względem wartości początkowych [%]*	12 tyg.	-63,0 (48,17)	651	-54,7 (43,82)	327	-8,30 (-14,32; -2,28)	TAK
	26 tyg.	-68,7 (48,82)	651	-60,4 (45,67)	327	-8,30 (-14,51; -2,09)	TAK
	48 tyg.	-68,4** (63,02)	651	-60,7** (38,70)	327	-7,70 (-14,11; -1,29)	TAK
Zmiana w skali CDAI względem wartości początkowych [%]*	12 tyg.	-63,8 (48,82)	651	-56,4 (40,60)	327	-7,40 (-13,18; -1,62)	TAK
	26 tyg.	-68,9 (52,72)	651	-61,4 (47,05)	327	-7,50 (-14,01; -0,99)	TAK
	48 tyg.	-68,1** (55,33)	651	-60,4** (46,59)	327	-7,70 (-14,30; -1,10)	TAK
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego) (0-100)*	12 tyg.	-31,4 (32,66)	651	-24,4 (28,21)	327	-7,00 (-10,96; -3,04)	TAK
	26 tyg.	-36,3 (34,44)	651	-30,8 (30,38)	327	-5,50 (-9,72; -1,28)	TAK (p≤0,01)***
	48 tyg.	-34,9 (42,96)	651	-29,8 (35,44)	327	-5,10 (-10,16; -0,04)	TAK
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena badacza) (0-100)*, **	12 tyg.	-40,4 (b/d)	651	-37,8 (b/d)	327	-2,6 (b/d)	NIE***
	26 tyg.	-44,9 (b/d)	651	-40,3 (b/d)	327	-4,6 (b/d)	TAK (p≤0,01)***
	48 tyg.	-46,1 (b/d)	651	-41,9 (b/d)	327	-4,2 (b/d)	TAK (p≤0,01)***
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych (0-68)*	12 tyg.	-16,8 (15,05)	651	-14,9 (12,84)	327	-1,90 (-3,71; -0,09)	TAK
	26 tyg.	-17,7 (16,84)	651	-15,3 (15,73)	327	-2,40 (-4,54; -0,26)	TAK
	48 tyg.	-17,8 (18,88)	651	-15,5 (15,68)	327	-2,30 (-4,53; -0,07)	TAK
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych (0-66)*, **	12 tyg.	-11,4 (b/d)	651	-10,3 (b/d)	327	-1,1 (b/d)	TAK (p≤0,05)***
	26 tyg.	-11,5 (b/d)	651	-10,9 (b/d)	327	-0,6 (b/d)	NIE***
	48 tyg.	-11,8 (b/d)	651	-11,3 (b/d)	327	-0,5 (b/d)	NIE***
Zmiana wartości wskaźnika CRP względem wartości początkowych [mg/l]*	12 tyg.	-12,9 (21,43)	651	-9,51 (18,26)	327	-3,39 (-5,96; -0,82)	TAK
	26 tyg.	-13,5 (20,16)	651	-10,4 (18,08)	327	-3,10 (-5,60; -0,60)	TAK
	48 tyg.	-11,9 (21,48)	651	-8,8 (18,45)	327	-3,10 (-5,69; -0,51)	TAK

\*\*nie odczytywano 95%CI z powodu nieczytelnej prezentacji wyników przedstawionych na wykresie

\*\*\*IS stwierdzona na podstawie danych przedstawionych w publikacji

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wskaźników remisji choroby i aktywności choroby: DAS28 (CRP), CDAI, SDAI, VAS, wskaźnika dotyczącego bolesności stawów, wskaźnika ostrej fazy (CRP). Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych osiągnęła istotność statystyczną dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX tylko w 12 tyg. okresie obserwacji, dla 26 tyg. i 48 tyg. okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 17. Wyniki skuteczności w badaniu SELECT-COMPARE – natężenie bólu, poranna sztywność stawów

Badanie (publikacja)	OBS	UPA+MTX		ADA+MTX		MD (95% CI)	IS	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) (0-100)**	12 tyg.	-32,1* (31,89)	651	-25,6* (29,48)	327	-6,50 (-10,53; -2,47)	TAK	
	26 tyg.	-36,8 (35,72)	651	-32,3 (31,28)	327	-4,50 (-8,86; -0,14)	TAK	
	48 tyg.	-36,7* (b/d)	651	-32,1* (b/d)	327	-4,6 (b/d)	TAK (p<0,05) ***	
Zmiana czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych [min.]*	12 tyg.	-93,0** (139,29)	651	-84,0** (122,78)	327	-9,00 (-26,08; 8,08)	NIE	
	26 tyg.	-100,2** (142,55)	651	-91,3** (128,67)	327	-8,90 (-26,63; 8,83)	NIE	
	48 tyg.	-101,7*** (149,06)	651	-95,5*** (132,07)	327	-6,20 (-24,53; 12,13)	NIE	
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena ogólna w zmodyfikowanej skali Sharpa/van der Heijde (mTSS)*	Ekstrapolacja liniowa	26 tyg.	0,24 (3,83)	651	0,1 (3,25)	327	0,14 (-0,32; 0,60)	NIE
	Wartości obserwowane	26 tyg.	0,20 (3,39)	651	0,04 (2,97)	327	0,16 (-0,25; 0,57)	NIE
	Ekstrapolacja liniowa	48 tyg.	0,28 (6,38)	651	0,39 (5,42)	327	-0,11 (-0,88; 0,66)	NIE
	Wartości obserwowane	48 tyg.	0,26 (3,32)	651	0,14 (3,07)	327	0,12 (-0,30; 0,54)	NIE
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika nadżerek stawowych*	Ekstrapolacja liniowa	26 tyg.	0,03 (2,07)	651	0,02 (1,86)	327	0,01 (-0,25; 0,27)	NIE
	Wartości obserwowane	26 tyg.	0,01 (1,73)	651	0,00 (1,47)	327	0,01 (-0,20; 0,22)	NIE
	Ekstrapolacja liniowa	48 tyg.	0,09 (3,57)	651	0,23 (3,07)	327	-0,14 (-0,57; 0,29)	NIE
	Wartości obserwowane	48 tyg.	0,08 (1,79)	651	0,10 (1,63)	327	-0,02 (-0,24; 0,20)	NIE
Zmiany radiologiczne względem wartości początkowych – ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych*	Ekstrapolacja liniowa	26 tyg.	0,22 (2,41)	651	0,14 (2,11)	327	0,08 (-0,21; 0,37)	NIE
	Wartości obserwowane	26 tyg.	0,23 (2,13)	651	0,14 (1,93)	327	0,09 (-0,18; 0,36)	NIE
	Ekstrapolacja liniowa	48 tyg.	0,21 (3,57)	651	0,17 (3,07)	327	0,04 (-0,39; 0,47)	NIE
	Wartości obserwowane	48 tyg.	0,18 (2,30)	651	0,03 (2,17)	327	0,15 (-0,14; 0,44)	NIE

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie zmiany względem wartości wyjściowej natężenia bólu w skali VAS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany czasu trwania porannej sztywności stawów względem wartości początkowych a także w zakresie zmian radiologicznych.

### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs (KONTYNUACJA) MTX

Według analizy wnioskodawcy (rozdz. 11.8 AKL):

W badaniu SELECT-MONOTHERAPY wykazano znamiennej statystycznie przewagę UPA nad MTX w odniesieniu m.in. do takich punktów końcowych jak:

- odpowiedź na leczenie ACR20 w czasie 14 tygodni ( $p < 0,001$ );
- redukcja aktywności choroby na podstawie skali DAS (CRP) do co najmniej niskiej ( $p < 0,001$ ).

Odsetek chorych przyjmujących UPA w monoterapii, u których odnotowano w czasie 14 tygodni odpowiedź ACR 20 wyniósł 68%. Analogiczny wynik z badania SELECT-COMPARE dla chorych poddanych terapii skojarzonej UPA+MTX wyniósł 71%.

Z kolei niską aktywność choroby (DAS28 (CRP)<3,2) odnotowano u takiego samego odsetka chorych (45%) poddanych monoterapii UPA (badanie SELECT-MONOTHERAPY) oraz poddanych terapii skojarzonej z metotreksatem (badanie SELECT-COMPARE).

Powyższe dane wskazują na porównywalną skuteczność UPA niezależnie od skojarzenia leczenia z metotreksatem, bądź jego braku.

**METAANALIZA SIECIOWA (NMA)**

**Tabela 18. Wyniki NMA – I linia leczenia**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]							
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej [Redacted]

**Tabela 19. Wyniki NMA – II linia leczenia (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorami anty-TNF)**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej [Redacted]

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA+MTX vs ADA+MTX

Tabela 20. Zgony, przerwanie leczenia w badaniach i zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu SELECT-COMPARE

Punkt końcowy	Publikacja	OB [tyg.]	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IST
			N	n (%)	N	n (%)			
Zgony	Fleischmann 2019	26	0 (0,0)	650	2 (0,6)**	327	0,05 (0,00; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,00)	NIE
	Fleischmann 2019a	48	5 (0,4)^	1417	4 (0,7)^	579	0,51 (0,14; 1,90)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Fleischmann 2019	26	24 (3,7)	650	14 (4,3)	327	0,86 (0,44; 1,68)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Ciężkie zakażenia ogółem	Fleischmann 2019	26	12 (1,8)	650	5 (1,5)	327	1,21 (0,42; 3,47)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężkie zakażenie wirusem półpaśca	Fleischmann 2019	26	0 (0,0)	650	0 (0,0)	327	n/a	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE
Zdarzenia niepożądane ogółem	Fleischmann 2019	26	417 (64,2)	650	197 (60,2)	327	1,18 (0,90; 1,55)	0,04 (-0,03; 0,10)	NIE

Skróty: UPA – upadacetynib; ADA – adalimumab; MTX – metotreksat; n/a – niemożliwe do oszacowania; OB – okres obserwacji

W badaniu SELECT-COMPARE u pacjentów z RZS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą UPA+MTX a grupą ADA+MTX w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zakażenia ogółem, ciężkie zakażenie wirusem półpaśca, zdarzenia niepożądane ogółem.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane w badaniu SELECT-COMPARE

Punkt końcowy	Publikacja	OB [tyg.]	UPA+MTX		ADA+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia ogółem	Fleischmann 2019	26	226 (34,8)	650	95 (29,1)	327	1,30 (0,98; 1,74)	0,06 (-0,00; 0,12)	-	NIE
Zakażenie oportunistyczne	Fleischmann 2019	26	4 (0,6)^	650	1 (0,3)^	327	2,02 (0,22; 18,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	-	NIE
Zakażenie wirusem półpaśca	Fleischmann 2019	26	5 (0,8)	650	1 (0,3)	327	2,53 (0,29; 21,72)	0,00 (-0,00; 0,01)	-	NIE
Nowotwór złośliwy (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)	Fleischmann 2019	26	0 (0,0)	650	1 (0,3)**	327	0,05 (0,00; 3,21)	-0,00 (-0,01; 0,00)	-	NIE
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)	Fleischmann 2019	26	0 (0,0)	650	2 (0,6)***	327	0,05 (0,00; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,00)	-	NIE
Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem (potwierdzone orzeczeniem komisji ekspertów)#	Fleischmann 2019	26	2 (0,3)	650	3 (0,9)	327	0,33 (0,06; 2,00)	-0,01 (-0,02; 0,01)	-	NIE
Zatorowość płucna	Fleischmann 2019	26	1 (0,2)	650	3 (0,9)	327	0,17 (0,02; 1,61)	-0,01 (-0,02; 0,00)	-	NIE
Zakrzepica żył głębokich	Fleischmann 2019	26	1 (0,2)	650	0 (0,0)	327	4,50 (0,07; 286,16)	0,00 (-0,00; 0,01)	-	NIE
Perforacja przewodu pokarmowego	Fleischmann 2019	26	2 (0,3)^	650	0 (0,0)	327	4,50 (0,24; 85,04)	0,00 (-0,00; 0,01)	-	NIE
Zaburzenia wątroby ogółem^^	Fleischmann 2019	26	43 (6,6)	650	12 (3,7)	327	1,86 (0,97; 3,58)	<b>0,03 (0,002; 0,06)</b>	<b>33 (16; 500)</b>	<b>TAK</b>

Skróty: UPA – upadacetynib; ADA – adalimumab; MTX – metotreksat; OB – okres obserwacji

W badaniu SELECT-COMPARE u pacjentów z RZS w grupie UPA+MTX w porównaniu do grupy ADA+MTX zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia wątroby ogółem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Ponadto badaniu SELECT-COMPARE u pacjentów z RZS w grupie UPA+MTX w porównaniu do grupy ADA+MTX zaobserwowano statystycznie istotny większy wzrost wartości stężenia cholesterolu LDL i HDL oraz aktywności AIAT, AspAT, kinazy fosfokreatynowej i stężenia kreatyniny względem wartości początkowych, natomiast mniejszy wzrost stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów oraz większą redukcję płytek krwi względem wartości początkowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.4 AKL wnioskodawcy.

### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs (KONTYNUACJA) MTX

Według analizy wnioskodawcy (rozdz. 11.8 AKL):

*W badaniu SELECT-MONOTHERAPY (...) stwierdzono ponadto porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy UPA i MTX oraz pojedyncze przypadki występowania takich zdarzeń jak pólpasiec, nowotwory, MACE, zatorowość płucna czy zgony w grupie badanej (częstość nieznacznie wyższa od MTX, jednak nie wyższa niż 1%).*

*Autorzy wskazali, że wnioski dotyczące bezpieczeństwa UPA są spójne z obserwacjami dokonanymi na podstawie innych badań przeprowadzonych dla UPA w leczeniu RZS.*

### METAANALIZA SIECIOWA (NMA)

Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa w NMA – I linia leczenia

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]							
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej [Redacted]

Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa w NMA – II linia leczenia (tj. po niepowodzeniu terapii inhibitorami anty-TNF)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej [Redacted]



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Wang 2020

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK: tofacytynibu (TOF), barycytynibu (BAR) i upadacytynibu (UPA) u pacjentów z RZS. Do przeglądu włączono badania RCT opublikowane do 11.12.2019 r. – łącznie 20 badań obejmujących 8982 pacjentów. Odpowiedź na leczenie u pacjentów przyjmujących TOF, BAR lub UPA była statystycznie istotnie większa niż u pacjentów przyjmujących placebo: ACR20 (RR=2,03 (95% CI: 1,87; 2,20), HAQ-DI: średnia różnica -0,31 (95%CI: -0,34; -0,28). Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie UPA 30 mg (RR=1,15; 95% CI: 1,02; 1,30), UPA 15 mg (RR= 1,14; 95% CI: 1,02; 1,27) i BAR 4 mg (RR=1,13; 95% CI, 1,02; 1,24). Ryzyko zakażeń było największe w grupie TOF 10 mg (RR= 2,75; 95% CI, 1,72; 4,41), a następnie w grupie UPA 15 mg (RR=1,35; 95% CI: 1,14; 1,60) i BAR 4 mg (RR = 1,28; 95% CI: 1,12; 1,45). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zakrzepicy żył głębokich dla UPA 15 mg (RR, 2.34; 95% CI, 0.34 to 15.92), dane dla pozostałych leków nie były dostępne. Zdaniem autorów metaanalizy TOF, BR i UPA znacząco poprawiają kontrolę choroby w RZS. Niezbędne są jednak badania *head-to-head* dla inhibitorów JAK.

#### Lee 2020

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK: tofacytynibu, barycytynibu, upadacytynibu i fogotyniby u pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh). Kryteria przeglądu spełniły 4 badania RCT obejmujące łącznie 1399 pacjentów. W przypadku ACR20 w rankingu SUCRA najwyższe uplasował się UPA 15 mg, następnie FIL 200 mg, BAR 4 mg, FIL 100mg, TOF 5 mg i PLC. Największe prawdopodobieństwo osiągnięcia ACR50 otrzymano dla BAR 4 mg, następnie FIL 200 mg, TOF 5 mg, UPA 15 mg, FIL 100 mg i PLC. Największe prawdopodobieństwo osiągnięcia ACR70 wykazano dla TOF 5 mg, FIL 100 mg, UPA 15 mg. TOF 5 mg, FIL 200 mg i PLC wykazywały statystycznie istotnie niższą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych niż UPA 15 mg. Zdaniem autorów metaanalizy badanie leki są skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z RZS z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie bLMPCh, ale różnią się między sobą skutecznością i profilem bezpieczeństwa.

#### Pope 2020

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK: tofacytynibu, barycytynibu i upadacytynibu u pacjentów z RZS w postaci od umiarkowanej do ciężkiej, z brakiem odpowiedzi na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (cLMPCh). Do przeglądu włączono 11 badań RCT. Wszystkie oceniane inhibitory JAK wykazała statystycznie istotną większą skuteczność niż cLMPCh. Pośród terapii skojarzonych dla 12 tyg. okresu obserwacji największy odsetek odpowiedzi ACR50 zaobserwowano w grupie UPA 15 mg (43,4%, 95%CI: 33,4; 54,5), następnie w grupie TOF 5 mg (38,7% [28,6%, 49,8%]), BAR 2mg (37,1% [25,0%, 50,6%]), i baricitinib 4mg (36,7%, [27,2%, 47,0%]). Podobne wyniki otrzymano dla ACR20 i ACR70. UPA 15 mg miał największy odsetek klinicznych remisji w 12 tyg. obserwacji (29,8% [16,9%, 47,0%]), następny w ranking był TOF 5 mg (24,3%, [12,7%, 40,2%]), BAR 4mg (22,8%, [11,8%, 37,5%]), BAR 2mg (20,1%, [8,6%, 37,4%]). Podobnie w 24 tyg. obserwacji. Różnice między poszczególnymi inhibitorami JAK nie osiągnęły istotności statystycznej.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### ChPL Rinvoq

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), nudności (3,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (2,5%) i kaszel (2,2%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia*

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ : Zakażenia górnych dróg oddechowych<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Termin „zakażenie górnych dróg oddechowych” obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie krtań, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

## FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Rinvoq).

W ulotce leku Rinvoq zatwierdzonej przez FDA znajduje się ostrzeżenie przed ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji, nowotworów i zakrzepicy.

## 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wykazano w bezpośrednim porównaniu przewagę upadacetynibu (UPA) stosowanego w terapii skojarzonej z metotreksatem (MTX) nad jednym z inhibitorów TNF – adalimumabem (ADA) również w skojarzeniu z metotreksatem – badanie randomizowane SELECT-COMPARE. Statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX zaobserwowano w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR 20, ACR 50, ACR 70, a także w przypadku większości pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Poprawę w kryteriach ACR o 20% osiągnęło około dwie trzecie pacjentów, poprawę o 50% osiągnęła połowa pacjentów, a poprawę o 70% – jedna trzecia pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku jakości życia, choć w grupie UPA+MTX zmiana względem wartości wyjściowej była istotna klinicznie dla wskaźnika HAQ-DI (średnia zmiana od -0,60 do -0,73 w zależności od okresu obserwacji, za istotną klinicznie uważana jest zmiana o co najmniej 0,22 jednostek), to istotna statystycznie średnia różnica UPA+MTX vs ADA+MTX nie osiągnęła wartości istotnej klinicznie (wynosiła od -0,11 do -0,13). Podobnie wynik w skali SF-36 (PCS) – w grupie UPA+MTX zmiana względem wartości wyjściowej była bliska istotności klinicznej (od 7,9 do 9,8, za istotną klinicznie uważana jest zmiana  $\geq 10$  pkt), natomiast istotna statystycznie różnica UPA+MTX vs ADA+MTX nie osiągnęła wartości istotnej klinicznie (wynosiła od 1,6 do 1,7 pkt).

Profil bezpieczeństwa terapii UPA+MTX w badaniu SELECT-COMPARE był akceptowalny. W 26 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano różnic między nią a terapią ADA+MTX w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem (których doświadczyło około dwóch trzecich pacjentów), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 4% pacjentów), zakażeń ogółem (jedna trzecia pacjentów), ciężkich zakażeń (niecałe 2% pacjentów) czy też zakrzepicy (0,2%). Należy jednak zwrócić uwagę na istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany parametrów laboratoryjnych względem stanu wyjściowego: statystycznie istotny większy wzrost wartości stężenia cholesterolu LDL i HDL oraz aktywności ALAT, AspAT, kinazy fosfokreatynowej i stężenia kreatyniny względem wartości początkowych, natomiast mniejszy wzrost stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów oraz większą redukcję płytek krwi względem wartości początkowych.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę

z tym że należy zauważyć, że wnioskowanie w tym zakresie jest bardzo ograniczone, gdyż NMA

, co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.

Pewnym ograniczeniem przeprowadzonej NMA jest brak porównania . Ponadto ograniczeniem dostępnych danych jest brak bezpośredniego porównania z innymi inhibitorami JAK: tofacetynibem (TOF) i baricytynibem (BAR).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rinvoq (upadacynyb, UPA) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami immunosupresyjnymi.

##### Technika analityczna

Analizę przeprowadzono przy wykorzystaniu techniki użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono element analizy konsekwencji kosztów, zestawiając koszty stosowania technologii uwzględnionych w analizie oraz efekty zdrowotne wynikające z ich stosowania. Nie obliczono wartości współczynników kosztów do efektów zdrowotnych (CUR).

##### Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Rinvoq porównano z opcjami terapeutycznymi, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez upadacynyb w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej:

- inhibitorami TNF: adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF), golimumabem (GOL) i certolizumabem – pegol (CER);
- inhibitorem IL-6: tocilizumabem (TOC);
- inhibitorami JAK: tofacytynibem (TOF) i baricytynibem (BAR).

W ramach I linii leczenia w programie lekowym za komparatory przyjęto wszystkie powyższe substancje. W kolejnych liniach porównywane interwencje obejmowały inhibitor IL-6 oraz inhibitory JAK: tocilizumab, tofacytynib i baricytynib. Uzasadnienie tego podejścia znajduje się w rozdz. 5 APD wnioskodawcy, a komentarz analityków przedstawiono w rozdz. 5.3.1 AWA.

Wszystkie wymienione technologie są obecnie finansowane ze środków publicznych w programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Program lekowy B.33 obejmuje także rytuksymab, jednak nie został on uwzględniony przez wnioskodawcę w charakterze komparatora. Obszerniejszy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6 AWA.

##### Perspektywa

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy pacjenta i płatnika publicznego.

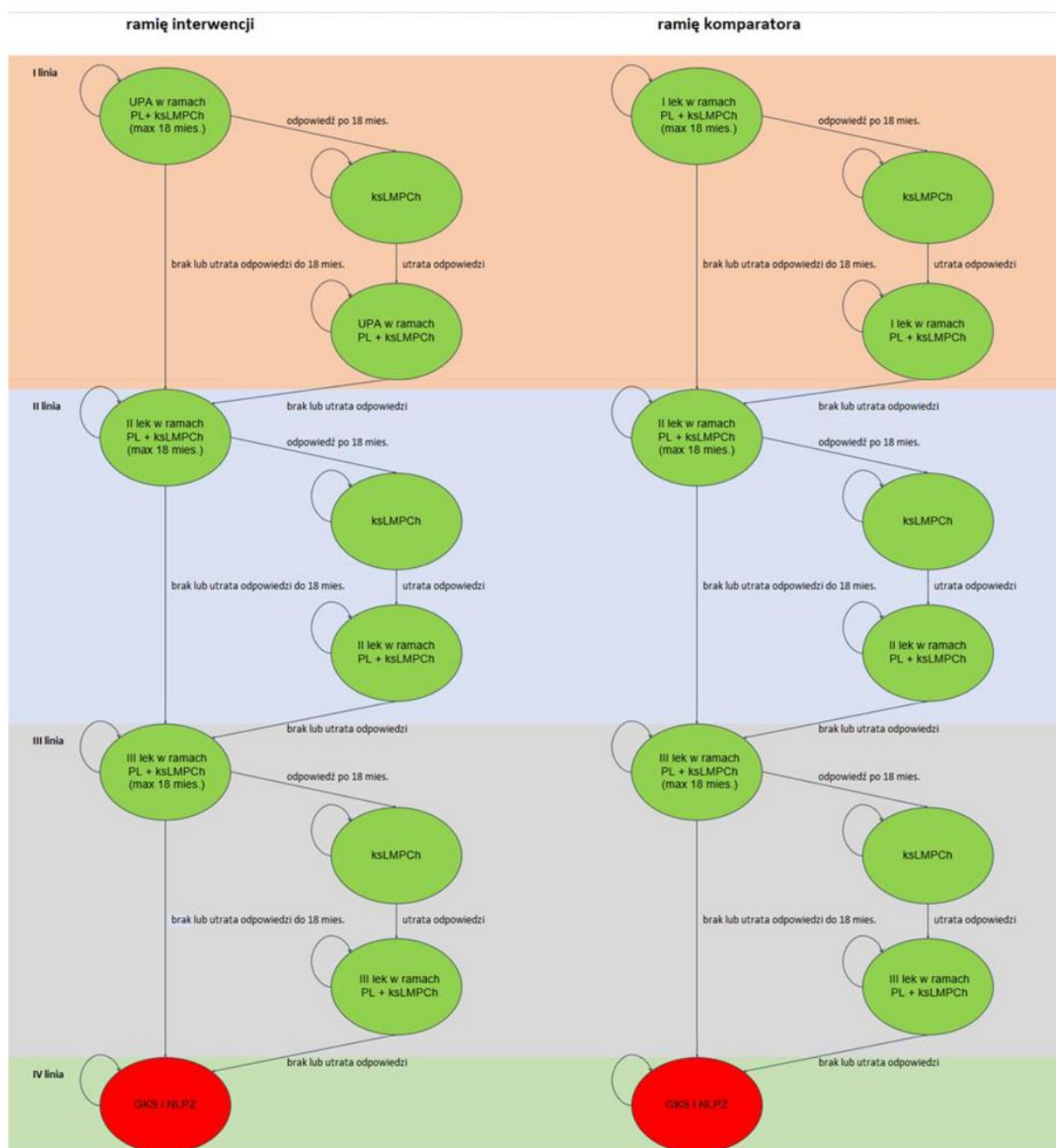
##### Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel. Modelowanie przebiegło dwutorowo: oddzielnie dla chorych nieleczonych w programie lekowym B.33 oraz dla tych, którzy byli nieskutecznie leczeni w ramach programu. Odpowiadające tym grupom ścieżki leczenia uwzględnione w modelu przedstawiono na poniższych schematach. Koszty i efekty zdrowotne każdej rozpatrywanej technologii oszacowano w 45-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za dożywotni. Przyjęto 3-miesięczną długość cyklu odpowiadającą częstotliwości monitorowania leczenia w programie lekowym oraz roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Model wnioskodawcy wyszczególnia następujące stany:

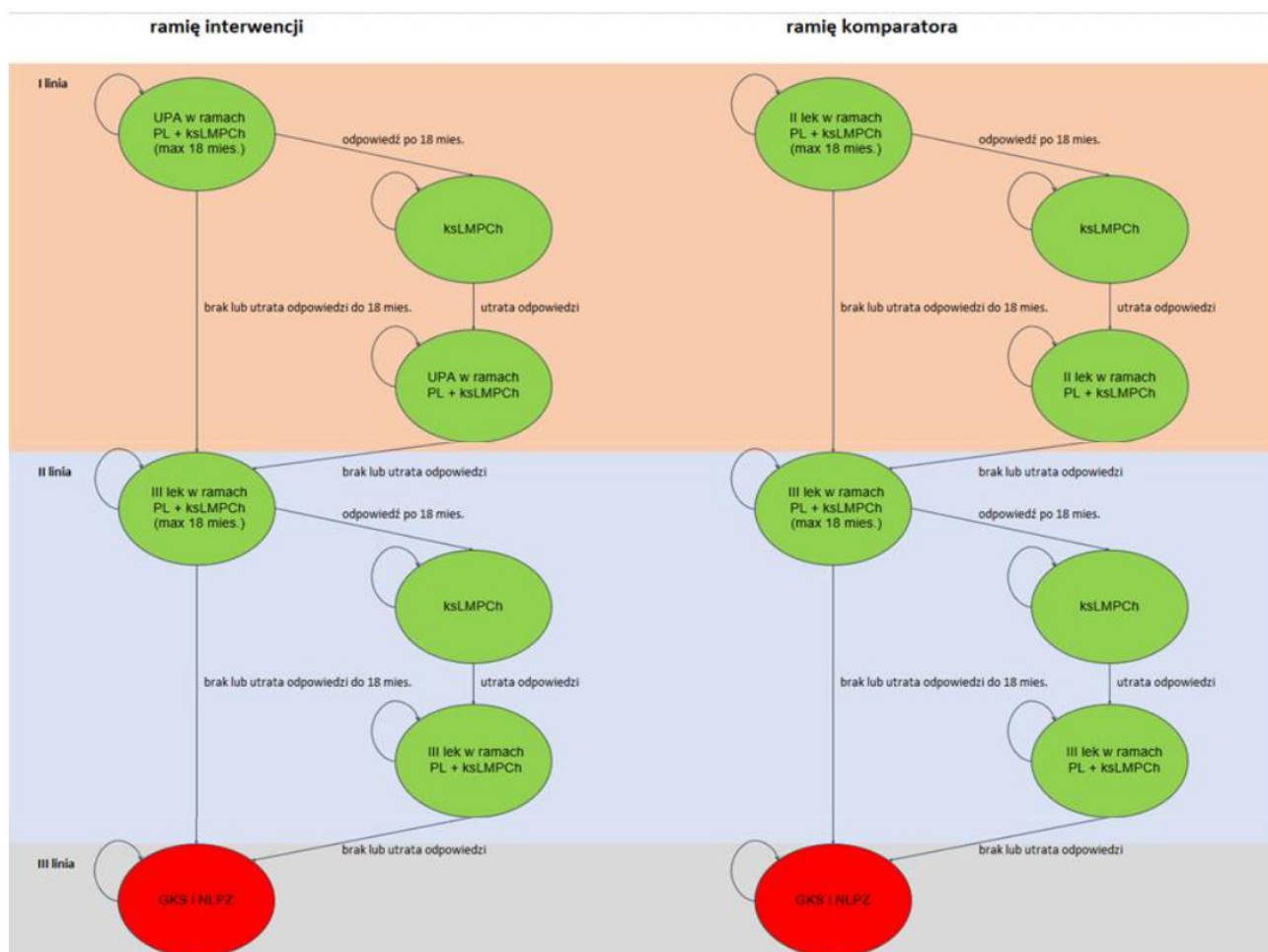
- odpowiedź na leczenie;
- utrata odpowiedzi na leczenie;

- brak odpowiedzi na leczenia;
- zgon.

Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 7.1 AE wnioskodawcy.



Rysunek 1. Ścieżki leczenia pacjentów nieleczonych w programie lekowym B.33 (AE wnioskodawcy)



Rysunek 2. Ścieżki leczenia pacjentów po nieskutecznej terapii w programie lekowym B.33 (AE wnioskodawcy)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące porównania UPA ze wszystkimi komparatorami pochodzą z metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanej przez wnioskodawcę na bazie 54 badań randomizowanych. Wśród badań włączonych do analizy sieciowej było także główne badanie przedstawione w ramach AKL – badanie SELECT–COMPARE porównujące skuteczność terapii skojarzonych: upadacytynibu z metotreksatem (MTX) i adalimumabu z MTX u pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem. Na podstawie NMA ustalono prawdopodobieństwa odpowiedzi na poszczególne terapie i w konsekwencji przejścia na kolejną linię leczenia. Pozostałe dane wejściowe związane z charakterystyką pacjentów i odpowiedzią na leczenie pochodzą z przeglądu literatury lub wynikają z założeń wnioskodawcy. Zestawienie wszystkich parametrów wejściowych podsumowano w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

Z badania SELECT–COMPARE w 48-tygodniowym okresie obserwacji wynika przewaga upadacytynibu nad adalimumabem. W modelu uwzględniono tę przewagę wyrażoną prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie

Szczegółowo opisane wyniki skuteczności upadacytynibu względem technologii opcjonalnych zawiera rozdział 4.2 AWA.

#### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące różnice koszty medyczne:

- produktu Rinvoq;

- komparatorów (ADA, ETA, INF, GOL, CER, TOC, TOF, BAR);
- związane z podawaniem leków;
- diagnostyki i monitorowania.

Najistotniejsze parametry kosztowe przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis uwzględnionych kosztów znajduje się w rozdz. 8 AE wnioskodawcy.

**Tabela 24. Najważniejsze parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy**

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
	I cykl	kolejne cykle	
<b>Koszty leków</b>			
Koszt Rinvoq (bez RSS)			Dane wnioskodawcy
Koszt Rinvoq (z RSS)			
Koszt ADA	2 618,73 / cykl	2 431,68 / cykl	Komun kat DGL NFZ (31.01.2020 r.)
Koszt ETA	3 993,70 / cykl		
Koszt INF	3 295,25 / cykl	1 784,93 / cykl	
Koszt CER	10 201,69 / cykl	6 631,10 / cykl	Komun kat DGL NFZ (28.06.2020 r.)
Koszt GOL	9 021,54 / cykl		
Koszt TOC*	8 903,37 / cykl	7 998,60 / cykl	
Koszt BAR	7 022,00 / cykl		Dane przetargowe
Koszt TOF	6 763,35 / cykl		
<b>Koszty podania</b>			
Koszt podania dożylnego w programie	486,72 / podanie		Zarządzenie 134/2019/DGL
Koszt podania podskórnego w programie	108,16 / podanie		
Koszt podania podskórnego poza programem	34,00 / podanie		Zarządzenie 88/2019/DSOZ
<b>Koszty diagnostyki i monitorowania</b>			
Koszt monitorowania w programie	778,75 / rok		Zarządzenie 134/2019/DGL
Koszt monitorowania poza programem	67,00 / cykl		Zarządzenie 88/2019/DSOZ

\* Tocilizumab jest refundowany w postaci dożylniej i podskórnej. Wnioskodawca obliczył koszt tocilizumabu uwzględniając udziały obu postaci leku na podstawie dostępnych danych NFZ.]

Skróty: ADA – adalimumab; ETA – etanercept; INF – infliksymab; CER – certolizumab pegol; GOL – golimumab; TOC – tocilizumab; BAR – baricytynib; TOF – tofacytyn b; DGL – Departament Gospodarki Lekami; DSOZ – Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej

### Użyteczności stanów zdrowia

Model wnioskodawcy uwzględnia stany zdrowotne określone na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie wg skali DAS, DAS 28 lub SDAI. Biorąc pod uwagę silniejsze – w porównaniu z DAS, DAS 28 i SDAI – skorelowanie skali HAQ z użytecznością, dla każdego stanu zdrowotnego wyznaczono średni wynik HAQ na podstawie publikacji Nikiphorou 2016. Obliczony w ten sposób wskaźnik jakości życia dla poszczególnych stanów w modelu przeliczono na wartość użyteczności, uwzględniając w analizie podstawowej funkcje mapującą HAQ na EQ – 5D (Stevenson 2016, Malottki 2011).

Poniżej przedstawiono użyteczności dla stanów zaawansowania choroby przyjęte w analizie podstawowej.

**Tabela 25. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej wnioskodawcy**

Stan pacjenta	Wartość użyteczności	Źródło
Duża aktywność choroby	0,380	Obliczenia wnioskodawcy
Umiarkowana aktywność choroby	0,578	
Niska aktywność choroby lub remisja	0,712	

Użyteczności uwzględnione w analizach wrażliwości oraz szczegółowy opis założeń jest dostępny w rozdz. 7.4 AE wnioskodawcy.









### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości w postaci analizy jednokierunkowej i scenariuszowej. Testowaniu podlegały parametry kosztowe (dotyczące wyłącznie podania leków), kliniczne i populacyjne. Wnioskodawca nie uwzględnił oceny wpływu cen komparatorów na wyniki analizy. Pełny wykaz testowanych parametrów wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem znajduje się w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.



Wnioskodawca nie przeprowadził wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, tym samym nie określając prawdopodobieństwa z jakim upadacytynib może okazać się efektywny kosztowo w przypadku objęcia refundacją.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zbiór komparatorów w AE obejmuje wszystkie leki finansowane w ramach programu B.33 z wyłączeniem rytuksymabu, a stosowanie inhibitorów TNF zostało ograniczone tylko dla pierwszego podania leku w programie. Obszerniejszy komentarz do doboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz 5.3.1 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził CUA dla porównania upadacytynibu z adalimumabem ze względu na wynikającą z odnalezionego badania RCT przewagę kliniczną UPA nad ADA. CUA została wykonana także dla pozostałych komparatorów, co wnioskodawca argumentuje [redacted] [redacted] [redacted] Jak podkreślono w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, zgodnie

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		z wytycznymi HTA oraz zdaniem analityków stanowi to wystarczającą przesłankę, by w porównaniu z komparatorami innymi niż ADA ograniczyć analizę ekonomiczną do zestawienia kosztów–konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca proponuje finansowanie upadacytyn bu w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono badanie bezpośrednio porównujące UPA z aktywnym komparatorem (ADA). Dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich dowodów naukowych przeprowadzono metaanalizę sieciową poprzedzoną przeglądem systematycznym.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 45-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości, bez probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Źródło: rozdz. 14 AE wnioskodawcy

- W analizie nie uwzględniono rytuksymabu jako terapii, która może zostać zastosowana na którymkolwiek etapie ścieżki leczenia chorych z wnioskowanej populacji ze względu na fakt, że jest to lek o niewielkich i wciąż spadających udziałach w populacji docelowej. Ponadto RTX jest jedyną substancją spośród refundowanych w Programie lekowym leczenia RZS, w przypadku której (zgodnie z danymi przedstawionymi w Sprawozdaniach z działalności NFZ) w latach 2016 – 2018 odnotowano spadek liczby chorych leczonych z jej zastosowaniem. Uwzględnienie RTX miałoby potencjalnie marginalny wpływ na wynik analizy.

Źródło: rozdz. 14 AE wnioskodawcy

#### Komentarz analityka Agencji:

Rytuksymab jest obecnie finansowany w ramach PL B.33, a więc programu, do którego miałyby zostać dołączony upadacytynib w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z treścią programu, stosowanie rytuksymabu jest ograniczone do dalszych linii leczenia, w tym po niepowodzeniu terapii biologicznym lub celowanym LMPCh. Wynika to także z opinii prof. Brygidy Kwiatkowskiej, zastępcy dyrektora ds. klinicznych Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, która wskazuje, że rytuksymab może być stosowany jako ostatnia linia leczenia chorych na RZS (kluczowe fragmenty opinii przytoczono w rozdz. 3.4.2 AWA).

- [...] Jednym z takich ograniczeń analizy jest przyjęcie założenia, że chory może być leczony maksymalnie 3 różnymi terapiami w programie lekowym oraz maksymalnie 1 substancją z danej klasy leków (tj. inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów JAK, inhibitorów IL – 6), pomimo tego, że obecne zapisy Programu lekowego leczenia RZS oraz proponowane w Projekcie programu lekowego leczenia RZS przewidują możliwość zastosowania większej liczby linii leczenia. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że chorzy mają aktualnie dostęp do różnych klas leków w Programie lekowym leczenia RZS, w przypadku wykazania nieskuteczności danej terapii najbardziej prawdopodobnym rozwiązaniem jest zamiana nieskutecznego leku na substancję z innej grupy. W związku z tym, że w analizie porównywano 3 klasy leków, przyjęto maksymalnie 3 linie leczenia w programie lekowym.

Źródło: rozdz. 14 AE wnioskodawcy

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Podanie kolejnego leku z grupy TNFi jest zgodne z treścią programu – zarówno obowiązującego jak i wnioskowanego – oraz z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Jak wynika z opinii eksperta, podanie drugiego inhibitora TNF ma miejsce u 70 – 80% chorych, a dane NFZ potwierdzają, że podanie drugiego TNFi ma miejsce u 38% leczonych w PL B.33. Tym samym nieuwzględnienie tej grupy leków stoi w sprzeczności zarówno z zaleceniami, jak i praktyką kliniczną w Polsce.

#### **Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityków Agencji**

Przedłożona analiza ekonomiczna została wykonana techniką użyteczności kosztów. Do AKL włączono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio upadacytynib z adalimumabem, a porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzono poprzez metaanalizę sieciową, [redacted]. W związku z powyższym zastosowanie CUA dla wszystkich technologii opcjonalnych, z wyjątkiem ADA, wiąże się ze znaczną niepewnością i uprawnia do wykonania AE techniką konsekwencji kosztów.

Dla wszystkich technologii w AE wnioskodawca modeluje ścieżki terapeutyczne uwzględniające różne leki finansowane w PL B.33, w związku z czym wyniki analizy podstawowej odnoszą się do całych schematów, które rozpoczynają się od rozpatrywanego komparatora. Utrudnia to porównanie ze sobą kosztów i efektów zdrowotnych poszczególnych wyizolowanych technologii. Przykładowo przyjęcie założenia o stosowaniu jednego leku z grupy TNFi u każdego pacjenta powoduje uwzględnienie kosztów inhibitora TNF także po stronie upadacytynibu. W rezultacie znaczne obniżenie cen dla ADA (29%), ETA (9%) i INF (30%) powoduje zmniejszenie kosztów ścieżki leczenia rozpoczynającej się od UPA. Dodatkowo wspomniane założenie uniemożliwia podanie ADA, ETA lub INF po CER, GOL bądź po innym TNFi, zawyżając koszty związane z leczeniem w porównaniu z upadacytynibem.

W ramach analizy nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, w związku z czym oszacowanie prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej upadacytynibu w przypadku objęcia go refundacją jest niemożliwe. Analitycy AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego w analizie horyzontu czasowego i długości cyklu. Nie zidentyfikowano pominiętych danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### **Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę**

- Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że parametry skuteczności przyjęte w modelu zostały oszacowane na podstawie wyników badań, w których raportowano odsetki chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR 20 oraz ACR 50, natomiast w programie lekowym skuteczność leczenia jest definiowana zgodnie z kryteriami DAS, DAS 28 lub SDAI.

Źródło: rozdz. 14 AE wnioskodawcy

#### **Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityków Agencji**

Komparatorami dla upadacytynibu są m.in. inhibitory TNF, a wśród nich adalimumab, etanercept i infliksymab, dla których na rynku dostępne są leki biopodobne. W ich przypadku obserwuje się dynamiczny spadek cen, co ma przełożenie na konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii. W wyniku zaktualizowania danych kosztowych zgodnie z ostatnim opublikowanym komunikatem DGL<sup>7</sup>, analitycy wykonali obliczenia własne wprowadzając do modelu koszt za miligram adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu niższy niż w analizie

<sup>7</sup> Komunikat DGL z dnia 3.09.2020 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r. (<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7800.html> dostęp: 2.10.2020 r.)

wnioskodawcy odpowiednio o 29%, 30% i 9%. Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych o kosztach pozostałych technologii opcjonalnych, bądź wyceny świadczeń uwzględnionych w modelu. Wyniki obliczeń przeprowadzonych z uwzględnieniem aktualnych danych kosztowych widnieją w rozdz. 5.4.3 AWA.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Przeprowadzono ocenę spójności wewnętrznej, nie stwierdzając błędów w strukturze i funkcjonowaniu modelu. Szczegółowy opis oceny spójności wewnętrznej znajduje się w rozdz. 13.1 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca uznał przeprowadzenie walidacji zewnętrznej za niemożliwe z uwagi na brak opublikowanych długoterminowych badań odpowiadających niniejszej analizie. Nie wykonano także walidacji konwergencji z powodu nieodnalezienia analiz farmakoekonomicznych dla leku Rinvoq.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Analiza użyteczności kosztów

Posługując się modelem wnioskodawcy wykonano obliczenia uwzględniające aktualne dane dotyczące kosztów ADA, ETA i INF na podstawie komunikatu DGL z 3.09.2020 r. Aktualizacja cen komparatorów nie spowodowała zmian wyników CUA w grupie leczonych wcześniej w PL, z związku z czym przedstawiono tylko wyniki dla upadacytynibu względem komparatorów dla pacjentów nieleczonych uprzednio w programie lekowym. Poniższa tabela podsumowuje wyniki z perspektywy NFZ.

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Po uwzględnieniu aktualnych cen komparatorów, [REDACTED]

#### Analiza progowa

Wartości progowych cen zbytu netto (CZN) obliczonych przy uwzględnieniu aktualnych cen dla komparatorów przedstawiono poniżej. W porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy, [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Zestawienie kosztów i konsekwencji**

W niniejszym rozdziale zestawiono koszty płatnika publicznego i konsekwencje zdrowotne stosowania każdej technologii objętej analizą po zaktualizowaniu cen ADA, ETA i INF. Zgodnie z wytycznymi HTA, poniższe zestawienie zostało uzupełnione o wartości CUR – współczynniki kosztów do uzyskanych efektów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

### Miesięczny koszt terapii

Z uwagi na fakt, że dla każdej technologii wnioskodawca rozpatruje całe schematy terapeutyczne, które utrudniają różnicowanie kosztów poszczególnych terapii, w niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie kosztów leczenia w okresie jednego cyklu (3 miesiące) z perspektywy NFZ dla wszystkich substancji czynnych objętych analizą. Poniższe zestawienie uwzględnia koszty każdego z leków oraz koszty podania. Koszty leków obliczono jako iloczyn 3-miesięcznej dawki wynikającej z treści programu lekowego i najbardziej aktualnego średniego kosztu za miligram (na podstawie komunikatu DGL z 3.09.2020 r.).

[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca ocenił opłacalność stosowania upadacytynibu (UPA) w leczeniu pacjentów z RZS o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami immunosupresyjnymi. Dostosowując się do zapisów wnioskowanego programu lekowego, wnioskodawca przeprowadził osobne obliczenia w grupie chorych nieleczonych wcześniej w ramach programu leczenia RZS oraz osobno dla leczonych uprzednio w tym programie. Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA) dla porównania ze wszystkimi komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę. Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania wszystkich interwencji.

[Redacted]

[Redacted] Nie stwierdzono zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy ma [Redacted]

[Redacted], że wyniki CUA należy interpretować z ostrożnością. Analiza techniką kosztów-użyteczności jest w pełni uzasadniona jedynie dla porównania UPA vs ADA ze względu na wykazanie wyższości w badaniu randomizowanym SELECT-COMPARE. W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji uwzględniające najbardziej aktualne dostępne dane oraz podsumowanie kosztów 3-miesięcznego cyklu leczenia jednego pacjenta upadacytynibem oraz każdym z komparatorów.

[Redacted]



Jednym z ograniczeń analizy jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora oraz pominięcie leków z grupy inhibitorów TNF w kolejnych liniach leczenia. Konieczność uwzględnienia tych substancji jako technologii alternatywnych dla UPA wynika z krajowych uwarunkowań refundacyjnych, odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta.

Konstrukcja modelu sprawia, że wyniki analizy wnioskodawcy odnoszą się do ścieżek terapeutycznych, które rozpoczynają się od rozpatrywanego komparatora. Uzależnienie kosztów i efektów zdrowotnych danej technologii od innych komparatorów utrudnia ich porównanie, a w zestawieniu z ww. założeniem o stosowaniu jednego TNFi dodatkowo może wpływać na wiarygodność wyników analizy. Dostępne dane DGL dowodzą, że ceny leków z grupy inhibitorów TNF ulegają szybkim obniżkom: w okresie od 01.2019 r. do 06.2020 r. średni koszt za miligram adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu zmniejszył się odpowiednio o 74%, 29% i 54%. Na skutek przyjętych założeń model wnioskodawcy wykazuje niewielką wrażliwość na zmianę cen komparatorów, a konkurencyjność cenowa TNFi względem znacznie droższych terapii wydaje się być zaniżona.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2 – letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

*Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i Analizą kliniczną stanowią dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):*

- chorzy uprzednio nieleczeni w ramach programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa, IL – 6 i JAK);*
- chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego (po terapii inhibitorami TNF-alfa).*

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Rinvoq w rozważanej populacji docelowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Rinvoq w rozważanej populacji docelowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w ramach proponowanego programu lekowego w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy, w ramach której testowano zmienność m.in. parametrów takich jak

. Przetestowano łącznie alternatywnych scenariuszy, w tym

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

BIA i AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone w oparciu o ten sam model – opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 5.1.1. Szczegółowe podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń zostało przedstawione w rozdziale 2.7 BIA wnioskodawcy.

#### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając liczbę chorych uprzednio nieleczonych oraz chorych po niepowodzeniu terapii zastosowanych w ramach programu lekowego B.33 (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2).

Oszacowanie liczebności chorych uprzednio nieleczonych oparto o dane z protokołów z *posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego art. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych*, dotyczące liczby chorych włączonych do leczenia RZS. Liczebności pacjentów po niepowodzeniu leczenia oszacowano w oparciu o:

- liczbę pacjentów leczonych w programie B.33 wg danych NFZ za lata 2012 – 2017 przedstawionymi w raporcie AOTMiT nr OT.4331.10.2018 (AWA Xeljanz),
- prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na aktywne leczenie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej\* (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego	Rok 1. – 1 517 Rok 2. – 1 684	Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych z protokołów z <i>posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego art. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych</i> za okres od 12.2015 r. do 10.2019 r.
B.	Populacja chorych w programie B.33. z rozpoznaniem RZS	Rok 1. – 5 950 Rok 2. – 6 452	Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych NFZ 2012-2017 AWA Xeljanz
C.	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na aktywne leczenie w programie lekowym w przeliczeniu na miesiąc	98,8%	AE wnioskodawcy
D.	Populacja chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego**	Rok 1. – 773 Rok 2. – 673	Na podstawie wartości stałej w wierszu C. określono, liczbę pacjentów spośród populacji w wierszu B., która utraci odpowiedź na leczenie w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy. Dokładne obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu <i>Chorzy_leczeni_w_PL</i> .
E.	Populacja docelowa wskazana we wniosku	Rok 1. – 2 290 Rok 2. – 4 647	A.+ D.

\* Wariant prawdopodobny

\*\* Należy zaznaczyć, że spośród nowych chorych uprzednio nieleczonych w programie lekowym, którzy będą rozpoczynać leczenie w PL w horyzoncie czasowym analizy, część będzie tracić odpowiedź w trakcie tegoż okresu. Wielkość tej podgrupy nie jest ujęta w oszacowaniach liczby chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego. Ci chorzy zostali jednak uwzględnieni w oszacowaniach liczby chorych uprzednio nieleczonych w programie lekowym, dla których szacowane są koszty pełnej ścieżki leczenia obserwowanej w horyzoncie czasowym analizy, w związku z czym koszty generowane po ewentualnej utracie odpowiedzi nie są pominięte w obliczeniach (BIA wnioskodawcy, s. 22).

#### Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami proponowanego programu lekowego zakłada, że produkt leczniczy Rinvoq należy stosować doustnie raz na dobę w dawce 15 mg.

#### Koszty

W BIA wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.1), uwzględniono następujące kategorie kosztów nieróżniących (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.6.):

- koszty leków (w tym UPA),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia.

## Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy przyjęto następujące założenia (BIA wnioskodawcy, s. 23-24):

- (...) na I linii leczenia w programie lekowym stosowane są wyłącznie inhibitory TNF-alfa,
- Na II i III linii leczenia w praktyce klinicznej stosowane są zatem inhibitory IL-6 (TOC) oraz inhibitory JAK (TOF oraz w scenariuszu nowym UPA).
- (...) analizie podstawowej przyjęto, że łączne udziały inhibitorów JAK w populacji chorych włączanych na II linię leczenia w programie lekowym wynoszą 20%.
- UPA stopniowo przejmie połowę udziałów inhibitora TOF zarówno w populacji chorych włączanych w II jak i III linii leczenia.

W wyniku przyjęcia powyższych założeń upadacetynib w I. i II. roku refundacji przejmie odpowiednio 5% oraz 10% udziałów tofacytynibu stosowanego w populacji pacjentów uprzednio leczonej w ramach programu lekowego B.33.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Udziały substancji w kolejnych liniach leczenia w populacji docelowej – scenariusz istniejący oraz nowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, Tabela 4-6)**

Udział substancji czynnej		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Źródło
Populacja uprzednio nieleczona: I linia leczenia	ADA	38,2%		Sprawozdania z działalności NFZ oraz założenie wnioskodawcy
	ETA	35,7%		
	INF	3,2%		
	CER	10,3%		
	GOL	12,6%		
Populacja uprzednio leczona: II linia leczenia	TOC	80,0%	80,0%	Opinia eksperta klinicznego (AWA Xeljanz) oraz założenie wnioskodawcy
	TOF	20,0%	10,0%	
	UPA	0,0%	10,0%	
Populacja uprzednio leczona: III linia leczenia W przypadku zastosowania inhibitora IL-6 w II linii leczenia	TOF	100,0%	50,0%	Założenie wnioskodawcy
	UPA	0,0%	50,0%	
Populacja uprzednio leczona: III linia leczenia W przypadku zastosowania inhibitora JAK w II linii leczenia	TOC	100,0%		Założenie wnioskodawcy

Skróty: UPA – upadacetynib; ADA – adalimumab; ETA – etanercept; INF – infliksymab; CER – certolizumab pegol; GOL – golimumab; TOC – tocilizumab; BAR – baricytynib; TOF – tofacytynib

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 290 (1 832-2 748)	4 647 (3 717-5 576)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	90 (72-109)	407 (325-488)

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq,

W przypadku wariantu bez RSS

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok [mln zł]	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 3).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Wnioskodawca oszacowania liczebności populacji oparł na najbardziej wiarygodnych dostępnych danych (rozdz. 6.1.2). Jednak ze względu na to, że prognozowana liczebność pacjentów włączonych do PL w 2021 jest niższa niż liczba pacjentów z RZS w programie lekowym w 2019 r., przeprowadzono obliczenia własne (szczegóły rozdz. 6.3.3). Ograniczenia związane z oszacowaniami dotyczącymi zmiany udziałów w rynku, wpływającymi na wyznaczoną liczebność populacji, zostały przedstawione poniżej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W opinii AOTMiT przyjęte założenie dotyczące przejmowania udziałów wyłącznie od inhibitorów z tej samej klasy stosowanych w populacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia oraz [redacted] są obarczone pewną niepewnością. Warto zwrócić uwagę, że poprawności powyższych założeń nie potwierdza stanowisko ankietowanego eksperta klinicznego (szczegóły rozdz.6.3.1). Należy jednocześnie zaznaczyć, że założone przez wnioskodawcę przejmowanie udziałów przez technologię wnioskowaną w obrębie tej samej klasy jest wariantem prawdopodobnym. <sup>8</sup> W modelu nie uwzględniono jednak jednego z inhibitorów JAK tj. baricytynibu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet rozważył wszystkie komparatory występujące w AKL oraz AE. Założono jednak, że technologia wnioskowana przejmie udziały wyłącznie od leków z tej samej klasy tj. JAK i jedynie od inhibitora TOF, stosowanego w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia w PL. W opinii AOTMiT stanowi to pewną niespójność z zapisami programu lekowego, dopuszczającego stosowanie upadacytynibu u pacjentów uprzednio nieleczonych w programie. Należy też zaznaczyć, że jeden z inhibitorów z grupy JAK – baricytyn b jest refundowany wyłącznie w ramach I linii leczenia PL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Od września 2019 roku objęte refundacją w ramach programu lekowego zostały pierwsze inhibitory JAK tj. tofacytynib oraz baricytynib. Wg danych NFZ za 2019 r. liczba pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem wyniosła 37 chorych, natomiast leczonych baricytynibem było 6 pacjentów. Dane NFZ za 2019 r. nie pozwalają na weryfikację założeń dotyczących przyszłej sprzedaży upadacytynibu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy, w ramach której testowano zmienność parametrów mających potencjalnie istotny wpływ na wyniki analizy. Przetestowano łącznie [redacted] alternatywnych scenariuszy, w tym [redacted].

<sup>8</sup> Szczegółowe uzasadnienie wnioskodawcy zawarte w odpowiedzi na niespełnienie wym. min. zostało przedstawione w rozdz. 12 niniejszego opracowania.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdz. 6)

1.  *Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączenia chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Uzyskane dane NFZ za lata 2015-2019, świadczą o tym, że prognozowana przez wnioskodawcę prawdopodobna liczebność populacji włączonej do programu lekowego w roku 2021 (prognoza oparta na danych za 2012-2017 r.) jest mniejsza niż raportowana w 2019 r. liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.33. Mianowicie w wariancie prawdopodobnym estymowana liczebność populacji w PL B.33 wynosi odpowiednio 5 950 oraz 6 452 pacjentów w I. i II. roku refundacji, natomiast wg danych NFZ za 2019 r., liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem M05 lub M06 włączonych do programu lekowego wyniosła 5 976 (szczegóły: Tabela 5). W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne (szczegóły rozdz. 6.3.3).

2.  *W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w Analizie ekonomicznej.*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Ograniczenia AE wnioskodawcy opisano w rozdz. 5.3.

Dodatkowe ograniczenia:

1. Jako główne ograniczenia analizy uznano pominięcie możliwości przejmowania udziałów w rynku od substancji czynnych stosowanych w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych w programie lekowym, oraz [redacted] po objęciu refundacją upadacytynibu.

W opinii ankietowanego eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać z upadacytynibu to: pacjenci, którzy nie mogą stosować metotreksatu; pacjenci po nieskutecznej terapii inhibitorami TNF-alfa lub chorzy z dużą aktywnością choroby (rozdz. 3.4.2). Zatem zdaniem Agencji można wskazać subpopulację pacjentów uprzednio nieleczonych w programie lekowym, która może zostać objęta leczeniem technologią wnioskowaną. Należy też zaznaczyć, że jeden z inhibitorów z grupy JAK – baricytynib jest refundowany wyłącznie w ramach I linii leczenia. Zatem nawet w przypadku przyjęcia założenia o przejmowaniu udziałów w obrębie tej samej klasy leków, UPA może być stosowany w pierwszej linii leczenia PL.

Według szacunków eksperta objęcie refundacją technologii wnioskowanej doprowadzi do ok. 1% wzrostu udziałów inhibitorów JAK w programie lekowym, kosztem niewielkiego 0,5% spadku udziałów inhibitorów TNF oraz tocilizumabu. Ekspert kliniczny nie wskazał, jak mogłaby się kształtować dynamika zmiany udziałów substancji czynnych w obrębie klasy inhibitorów JAK.

Należy zaznaczyć, że zastąpienie [redacted] inhibitorów TNFalfa przez upadacytynib będzie równoznaczne [redacted] ponoszonych przez płatnika publicznego. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych (rozdz. 6.3.3).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [redacted] zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] Analiza wrażliwości świadczy o stabilności uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego – spośród 27 scenariuszy przyjęcie [redacted] względem scenariusza podstawowego.

Największy [redacted]

Najmniejszy wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu,

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, stwierdzono natomiast, że prognozowana liczebność pacjentów z RZS leczonych programie w 2021 jest niższa niż liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w 2019 r., zatem zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Dodatkowo, w związku z dostępnością bardziej aktualnych danych za czerwiec 2020 r.<sup>9</sup> dotyczących średniego kosztu za 1 mg technologii opcjonalnych: adalimumabu (6,66 zł/mg), etanerceptu (5,58 zł/mg) oraz infiksymbu (3,68 zł), zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu nowszych danych kosztowych.

Ze względu na wskazanie przez eksperta klinicznego możliwości oraz możliwości przejęcia udziałów od inhibitorów TNF-alfa w populacji leczonej w I linii PL, zdecydowano się na uwzględnienie tego wariantu w obliczeniach własnych. Należy zaznaczyć, że nie oparto się na dokładnych udziałach oszacowanych przez eksperta, przyjęto natomiast maksymalną wskazaną wartość odsetka pacjentów stosujących UPA w PL – 6%, pozostawiając wszystkie inne założenia wnioskodawcy bez zmian.<sup>10</sup>

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu liczebności populacji chorych za lata 2015-2019 z rozpoznaniem M05 oraz M06 wraz z kodami rozszerzającymi włączonej do PL B.33 oraz oszacowań eksperta klinicznego.

Uwzględnienie aktualnych danych dot. liczby pacjentów wiązało się z kolejno kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Natomiast przyjęcie wariantu, w którym udziały UPA wyniosą 6% w populacji chorych uprzednio nieleczonych spowodowało w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu liczebności populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 z rozpoznaniem wg ICD-10: M05\* lub M06\*\***

Parametr	Perspektywa	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	Zmiana (%) względem analizy podstawowej	
				I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant prawdopodobny) <sup>^</sup> I. rok – 95 pacjentów II. rok – 422 pacjentów	Perspektywa NFZ bez RSS				
	Perspektywa NFZ z RSS				
Udziały UPA w populacji chorych włączanych na I linię leczenia w programie lekowym w scenariuszu nowym: 6% <sup>#</sup>	Perspektywa NFZ bez RSS				
	Perspektywa NFZ z RSS				

\* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9

\*\* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9

<sup>^</sup> Prognozę przeprowadzono na podstawie danych za lata 2015-2019 dotyczących liczebności populacji z rozpoznaniem M05\* lub M06\*\* leczonej w ramach PL B.33

<sup>#</sup> Wyniki po aktualizacji liczebności populacji docelowej oraz aktualizacji cen dla wybranych komparatorów.

<sup>9</sup> Aktualności Centrali. Komunikat DGL. *Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r.* 03.09.2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7800.html> (dostęp: 06.10.2020 r.)

<sup>10</sup> Stanowi to pewne uproszczenie i powoduje, że ostatecznie udziały UPA w PL przekraczają 6%. Wyniki po aktualizacji liczebności populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oraz aktualizacji cen dla wybranych komparatorów.



## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [redacted] zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted]. Analiza wrażliwości świadczy o stabilności uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego, spośród 27 scenariuszy przyjęcie [redacted] względem scenariusza podstawowego.

Największy [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy jest to, że przejmowanie udziałów w rynku zostało oparte głównie na założeniach wnioskodawcy. Wnioskodawca zakłada m.in., że przejmowanie udziałów nastąpi jedynie w obrębie tej samej klasy tj. inhibitorów JAK i wyłącznie od inhibitora TOF, stosowanego w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym. Stanowi to pewną niespójność z zapisami programu lekowego, dopuszczającego stosowanie upadacytynibu u pacjentów uprzednio nieleczonych w programie. Należy zaznaczyć, że poprawność założeń przedstawionych przez wnioskodawcę nie została potwierdzona w stanowisku ankietowanego eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej (szczegóły rozdz. 6.3.1 oraz rozdz. 3.4.2).

Uwzględnienie opinii eksperta klinicznego i przyjęcie wariantu maksymalnego, w którym udziały UPA wyniosą 6% w populacji uprzednio nieleczonej<sup>11</sup> wiązało się ze [redacted] względem wariantu podstawowego. W wariantcie bez RSS [redacted], natomiast w wariantcie z RSS odnotowano odpowiednio [redacted] w I. i II. roku refundacji.

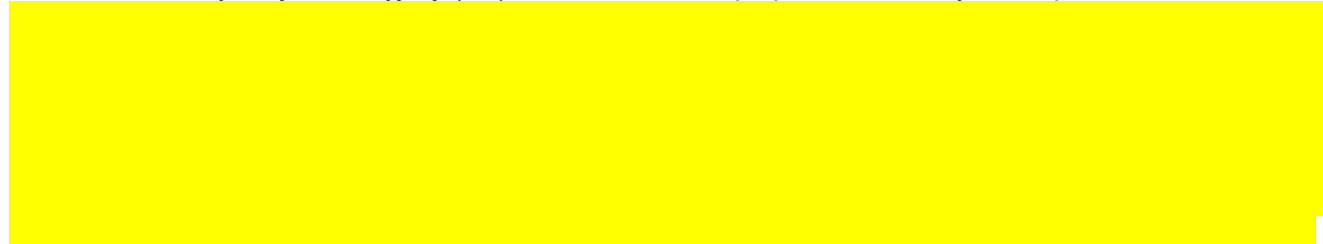
Otrzymane dane NFZ za okres 2015-2019 nie pozwalają na weryfikację założeń dotyczących przyszłej sprzedaży upadacytynibu, z uwagi na to, że inhibitory JAK zostały objęte refundacją we wrześniu 2019 r.

Według opinii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, po objęciu upadacytynibu refundacją, liczba chorych włączonych do programu lekowego B.33 wzrosłaby do około 8700 – 9100 pacjentów, natomiast odsetek chorych u których technologia byłaby stosowana wyniósłaby około 5 – 6% (szczegóły rozdz. 3.3). Zatem populacja pacjentów leczonych upadacytynibem w programie lekowym stanowiłaby ok. 435 – 546 chorych. Szacunki eksperta klinicznego [redacted]

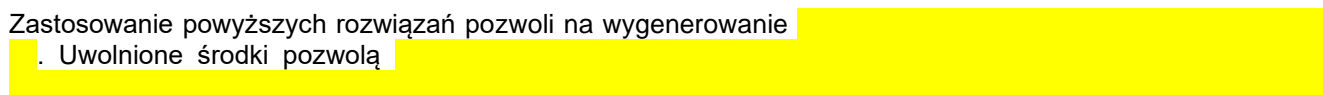
<sup>11</sup> Wyniki po aktualizacji liczebności populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oraz aktualizacji cen dla wybranych komparatorów przy pozostawianiu wszystkich innych założeń wnioskodawcy bez zmian.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu że:



Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie . Uwolnione środki pozwolą



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Na stronie Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego odnaleziono stanowisko Stowarzyszenia i Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii z września 2020 r. dotyczące dalszych niezbędnych zmian w programach lekowych<sup>12</sup>. Stanowisko obejmuje propozycje:

- *zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia,*
- *umożliwienie pacjentom z RZS z umiarkowaną aktywnością choroby kwalifikacji do programu,*
- *umożliwienie pacjentom z RZS, u których występują czynniki ryzyka złej prognozy kwalifikacji do programu po nieskuteczności leczenia metotreksatem,*
- *umożliwienie zmniejszania dawek leków lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u wszystkich pacjentów, u których uzyskano cel terapii.*

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska zastępca dyrektora ds. Klinicznych Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie zgłosiła następujące uwagi do programu lekowego:

- *Konieczność monitorowania skuteczności leczenia u każdego chorego, u którego reumatolog rozpoznaje RZS za pomocą DAS 28 z premiowaniem lekarzy, którzy osiągają największy odsetek chorych z niską aktywnością lub remisją bez długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów.*
- *Zmiany w kryteriach kwalifikacyjnych do leczenia w ramach programów lekowych dając możliwość włączenia do programu lekowego:*
  - *chorego po nieskutecznym leczeniu metotreksatem bez konieczności stosowania drugiego leku w przypadku wystąpienia złych czynników rokowniczych.*
  - *chorych z umiarkowaną aktywnością choroby – DAS 28 > 3,2.*
- *Stosowanie leków w ramach programów lekowych bez limitu czasowego z koniecznością zmiany dawkowania lub wydłużenia odstępów w podawaniu leków po uzyskaniu remisji.*
- *Stałe poszerzanie możliwości terapeutycznych (wprowadzanie nowych leków w ramach programów lekowych), gdyż RZS jest chorobą niejednorodną, przewlekłą wymagającą leczenia do końca życia pacjenta a szeroka gama leków pozwala na indywidualny dobór leku i osiągnięcie maksymalnych korzyści terapeutycznych.*

<sup>12</sup> <http://www.reumatologia.pttr.net.pl/> (dostęp: 5.10.2020 r.)

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania upadacytynibu w leczeniu RZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8 września 2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „upadacitinib” oraz „Rinvoq”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne: G-BA 2020, HAS 2020 oraz 3 pozytywne rekomendacje warunkowe: CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2019. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność upadacytynibu w porównaniu z brakiem leczenia, oraz adalimumabem i metotreksatem (w skojarzeniu lub osobno) w grupie chorych z RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu LMPCh. Dwie z rekomendacji (NICE 2020, PBAC 2019) dotyczą wyłącznie grupy chorych z RZS o ciężkim przebiegu. Warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą, wynikającej z porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla upadacytynibu (Rinvoq)

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2020 (Kanada)</b>	Leczenie dorosłych z RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, po niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub w razie nietolerancji metotreksatu.	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla upadacytynibu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z kLMPCh w ocenianym wskazaniu <b>pod warunkiem</b> zapewnienia kosztów terapii nieprzekraczających kosztów leczenia najtańszym bLMPCh lub celowanym bLMPCh refundowanym w leczeniu RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody nie pozwoliły na bezpośrednie porównanie upadacytynibu z innymi bLMPCh stosowanymi w leczeniu RZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, nie ma więc podstaw by uznać dodatkową korzyść kliniczną, jaką niesie stosowanie Rinvoq. Niemniej jednak w badaniach RCT upadacytynib wykazał istotną przewagę nad placebo, metotreksatem i adalimumabem w zakresie odpowiedzi na leczenie. W warunkach kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej uznano lek za nieefektywny kosztowo przy zaproponowanej cenie.
<b>G-BA 2020 (Niemcy)</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź lub nie tolerowali jednego lub więcej LMPCh	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla upadacytynibu w monoterapii lub z MTX w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Uznano, że upadacytynib z MTX oferuje dodatkową korzyść w porównaniu z adalimumabem z MTX u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, dla których wskazane jest leczenie biologiczne lub celowane w pierwszej linii. Stwierdzono też niewielką dodatkową korzyść u chorych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na jedno lub więcej podanie leku biologicznego lub celowanego.

<p><b>HAS 2020*</b> <b>(Francja)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych z RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, po niewystarczającej odpowiedzi na jeden lub więcej LMPCh lub w przypadku nietolerancji LMPCh.</p>	<p>Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla upadacytynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w ocenianym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Na podstawie badań klinicznych uznano, że produkt leczniczy Rinvoq może mieć wpływ na zdrowie publiczne podobnie jak pozostałe leki z grupy inhibitorów JAK. W obrębie refundowanego wskazania, zalecane użycie powinno być ograniczone do trzeciej linii leczenia, po niepowodzeniu przynajmniej jednego leku biologicznego.</p> <p>Jednocześnie Komitet zwraca uwagę na umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka oraz brak dodanej wartości klinicznej.</p> <p>Propozycja poziomu refundacji: 65%.</p>
<p><b>NICE 2020</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych z RZS w ciężkiej postaci, po niewystarczającej odpowiedzi na kLMPCh.</p>	<p>Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla upadacytynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w ocenianym wskazaniu <b>pod warunkiem</b> utrzymania uzgodnionej ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Badania kliniczne wykazały wyższą skuteczność upadacytynibu nad metotreksatem i kLMPCh w docelowej populacji. Podkreślono także wyższą skuteczność upadacytynibu skojarzonego z MTX względem adalimumabu z MTX i placebo z MTX. Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaniem efektywności kosztowej u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby, NICE nie zaleca finansowania upadacytynibu w tej grupie.</p> <p>W dokumencie podkreślono, że treść rekomendacji może ulec zmianie po konsultacjach eksperckich.</p>
<p><b>PBAC 2019</b> <b>(Australia)</b></p>	<p>Leczenie chorych na RZS o ciężkim przebiegu, którzy nie osiągnęli wystarczającej odpowiedzi na leczenie kLMPCh</p>	<p>Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla UPA w ocenianym wskazaniu <b>pod warunkiem</b> zrównania kosztów terapii z najtańszym alternatywnym bLMPCh.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC zwraca uwagę na niewystarczające dowody na potwierdzenie wyższości UPA nad ADA, jednocześnie akceptując nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo od baricytynibu i nie gorsze bezpieczeństwo od adalimumabu. Wynika stąd wymagana minimalizacja kosztów leczenia.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że UPA może być stosowany jako alternatywa w leczeniu RZS dla abataceptu, adalimumabu, baricytynibu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, rytuksymabu, tocilizumabu, sarilumabu i tofacytynibu.</p>

\* Zaprezentowano opinię HAS Commission de la Transparence

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; kLMPCh – klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby; MTX – metotreksat; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.04.2020 r., znak PLR.4600.2000.2019.17.RB (data wpływu do AOTMiT 30.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją

- produktu leczniczego Rinvoq (upadacetynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334

w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Według ChPL produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease – modifying anti – rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

### Alternatywne technologie medyczne

W przypadku objęcia refundacją, upadacetynib miałby zostać włączony do programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego (PL), wnioskowaną populację można podzielić na dwie grupy: chorych nieleczonych wcześniej w programie lekowym B.33 i chorych po nieskutecznym leczeniu w programie.

Jako technologie opcjonalne w grupie chorych nieleczonych w PL wnioskodawca wskazał wszystkie substancje refundowane w ramach tego programu z wyjątkiem rytuksymabu (RTX), tj. adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CER), golimumab (GOL), tocilizumab (TOC), baricytynib (BAR) i tofacytynib (TOF). W świetle kryteriów kwalifikacji do poszczególnych terapii, wybór komparatorów w tej populacji uznano za prawidłowy.

W grupie leczonych uprzednio w PL wnioskodawca ograniczył komparatory do TOC, BAR i TOF. Wykluczenie grupy inhibitorów TNF (ADA, ETA, INF, CER, GOL) w dalszych liniach leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, krajową praktyką wskazaną przez eksperta i danymi pozyskanymi od NFZ. Niezasadne wydaje się także wykluczenie rytuksymabu. O ile nieuwzględnienie RTX w pierwszej linii leczenia znajduje uzasadnienie w treści PL, stosowanie go w kolejnych liniach jest zarówno dopuszczane przez program jak i zalecane przez wytyczne. Potwierdza to także opinia eksperta. W związku z powyższym analitycy AOTMiT stoją na stanowisku, że komparatorami w dalszych liniach leczenia w ramach programu powinny być wszystkie leki objęte programem B.33 z wyjątkiem baricytynibu, a więc: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, tofacytynib i – jako komparator dodatkowy – rytuksymab.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją – SELECT-COMPARE, porównujące UPA+MTX z ADA+MTX oraz z PLC+MTX (po uprzednim stosowaniu MTX). Ponadto do metaanalizy sieciowej (NMA) włączono 54 badania (opisane w 57 publikacjach), z których UPA dotyczyły 4 badania:

[REDACTED]

W analizie klinicznej wykazano w bezpośrednim porównaniu przewagę upadacetynibu (UPA) stosowanego w terapii skojarzonej z metotreksatem (MTX) nad jednym z inhibitorów TNF – adalimumabem (ADA) również w skojarzeniu z metotreksatem – badanie randomizowane SELECT-COMPARE. Statystycznie istotne różnice na korzyść schematu UPA+MTX zaobserwowano w zakresie w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR 20, ACR 50, ACR 70, a także w przypadku większości pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Poprawę w kryteriach ACR o 20% osiągnęło około dwie trzecie pacjentów, poprawę o 50% osiągnęła połowa pacjentów, a poprawę o 70% – jedna trzecia pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku jakości życia, choć w grupie UPA+MTX zmiana względem wartości wyjściowej była istotna klinicznie dla wskaźnika HAQ-DI (średnia zmiana od -0,60 do -0,73 w zależności od okresu obserwacji, za istotną klinicznie uważana jest zmiana o co najmniej 0,22 jednostek), to istotna statystycznie średnia różnica UPA+MTX vs ADA+MTX nie osiągnęła wartości istotnej klinicznie (wynosiła od -0,11 do -0,13). Podobnie wynik w skali SF-36 (PCS) – w grupie UPA+MTX zmiana względem wartości wyjściowej była bliska istotności klinicznej (od 7,9 do 9,8, za istotną klinicznie uważana jest zmiana  $\geq 10$  pkt), natomiast istotna statystycznie różnica UPA+MTX vs ADA+MTX nie osiągnęła wartości istotnej klinicznie (wynosiła od 1,6 do 1,7 pkt).

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę nie wykazały istotnych statystycznie różnic

[redacted], z tym że należy zauważyć, że wnioskowanie w tym zakresie jest bardzo ograniczone, gdyż NMA [redacted], co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.

### Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa terapii UPA+MTX w badaniu SELECT-COMPARE był akceptowalny. W 26 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano różnic między nią a terapią ADA+MTX w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem (których doświadczyło około dwóch trzecich pacjentów), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 4% pacjentów), zakażeń ogółem (jedna trzecia pacjentów), ciężkich zakażeń (niecałe 2% pacjentów) czy też zakrzepicy (0,2%). Należy jednak zwrócić uwagę na istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany parametrów laboratoryjnych względem stanu wyjściowego. Statystycznie istotny większy wzrost wartości stężenia cholesterolu LDL i HDL oraz aktywności AlAT, AspAT, kinazy fosfokreatynowej i stężenia kreatyniny względem wartości początkowych, natomiast mniejszy wzrost stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów oraz większą redukcję płytek krwi względem wartości początkowych.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę [redacted] z tym że należy zauważyć, że wnioskowanie w tym zakresie jest bardzo ograniczone, gdyż NMA [redacted], co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA), a dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania wszystkich interwencji. Wnioskodawca przeprowadził modelowanie osobno w grupie chorych nieleczonych wcześniej w ramach programu leczenia RZS oraz osobno dla leczonych uprzednio w tym programie lekowym (PL).

[redacted] Nie stwierdzono zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Z analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wyniki analizy ma [redacted]

[redacted], że wyniki CUA należy interpretować z ostrożnością. Analiza techniką kosztów-użyteczności jest w pełni uzasadniona jedynie dla porównania UPA vs ADA ze względu na wykazanie wyższości w badaniu randomizowanym SELECT-COMPARE. W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji uwzględniające najbardziej aktualne dostępne dane oraz podsumowanie kosztów 3-miesięcznego cyklu leczenia jednego



pacjenta upadacetynibem oraz każdym z komparatorów.

Jednym z ograniczeń analizy jest nieuwzględnienie rytuksymabu jako komparatora oraz pominięcie leków z grupy inhibitorów TNF w kolejnych liniach leczenia. Konieczność uwzględnienia tych substancji jako technologii alternatywnych dla UPA wynika z krajowych uwarunkowań refundacyjnych, odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta.

Dostępne dane DGL dowodzą, że ceny leków z grupy inhibitorów TNF ulegają szybkim obniżkom: w okresie od 01.2019 r. do 06.2020 r. średni koszt za miligram ADA, ETA i INF zmniejszył się odpowiednio o 74%, 29% i 54%. Na skutek przyjętych założeń model wnioskodawcy wykazuje niewielką wrażliwość na zmianę cen komparatorów, a konkurencyjność cenowa TNFi względem znacznie droższych terapii wydaje się być zaniżona.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na zakres zmienności wyników wyniósł od Analiza wrażliwości świadczy o stabilności uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego, spośród 27 scenariuszy przyjęcie względem scenariusza podstawowego.

Największy

Głównym ograniczeniem analizy jest to, że przejmowanie udziałów w rynku zostało oparte głównie na założeniach wnioskodawcy. Wnioskodawca zakłada m.in., że przejmowanie udziałów nastąpi jedynie w obrębie tej samej klasy tj. inhibitorów JAK i wyłącznie od inhibitora TOF, stosowanego w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym. Stanowi to pewną niespójność z zapisami programu lekowego, dopuszczającego stosowanie upadacetynibu u pacjentów uprzednio nieleczonych w programie. Należy zaznaczyć, że poprawność założeń przedstawionych przez wnioskodawcę nie została potwierdzona w stanowisku ankietowanego eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej.

Uwzględnienie opinii eksperta klinicznego i przyjęcie wariantu maksymalnego, w którym udziały UPA wyniosą 6% w populacji uprzednio nieleczonej wiązało się ze względem wariantu podstawowego. W wariantcie bez RSS natomiast w wariantcie z RSS odnotowano odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Otrzymane dane NFZ za okres 2015-2019 nie pozwalają na weryfikację założeń dotyczących przyszłej sprzedaży upadacetynibu, z uwagi na to, że inhibitory JAK zostały objęte refundacją we wrześniu 2019 r.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska zastępca dyrektora ds. Klinicznych Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie zgłosiła następujące uwagi do programu lekowego:

- Konieczność monitorowania skuteczności leczenia u każdego chorego, u którego reumatolog rozpoznaje RZS za pomocą DAS 28 z premiowaniem lekarzy, którzy osiągają największy odsetek chorych z niską aktywnością lub remisją bez długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów.
- Zmiany w kryteriach kwalifikacyjnych do leczenia w ramach programów lekowych dając możliwość włączenia do programu lekowego:
  - chorego po nieskutecznym leczeniu metotreksatem bez konieczności stosowania drugiego leku w przypadku wystąpienia złych czynników rokowniczych.
  - chorych z umiarkowaną aktywnością choroby – DAS 28 > 3,2.

- *Stosowanie leków w ramach programów lekowych bez limitu czasowego z koniecznością zmiany dawki lub wydłużenia odstępów w podawaniu leków po uzyskaniu remisji.*
- *Stale poszerzanie możliwości terapeutycznych (wprowadzanie nowych leków w ramach programów lekowych), gdyż RZS jest chorobą niejednorodną, przewlekłą wymagającą leczenia do końca życia pacjenta a szeroka gama leków pozwala na indywidualny dobór leku i osiągnięcie maksymalnych korzyści terapeutycznych.*

Na stronie Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego odnaleziono stanowisko Stowarzyszenia i Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii z września 2020 r. dotyczące dalszych niezbędnych zmian w programach lekowych. Stanowisko obejmuje propozycje:

- *zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia,*
- *umożliwienie pacjentom z RZS z umiarkowaną aktywnością choroby kwalifikacji do programu,*
- *umożliwienie pacjentom z RZS, u których występują czynniki ryzyka złej prognozy kwalifikacji do programu po nieskuteczności leczenia metotreksatem,*
- *umożliwienie zmniejszania dawek leków lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u wszystkich pacjentów, u których uzyskano cel terapii.*

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne: G-BA 2020, HAS 2020 oraz 3 pozytywne rekomendacje warunkowe: CADTH 2020, NICE 2020, PBAC 2019. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność upadacytynibu w porównaniu z brakiem leczenia, oraz adalimumabem i metotreksatem (w skojarzeniu lub osobno) w grupie chorych z RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu LMPCh. Dwie z rekomendacji (NICE 2020, PBAC 2019) dotyczą wyłącznie grupy chorych z RZS o ciężkim przebiegu. Warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą, wynikającej z porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto substancje finansowane w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” – z pominięciem rytuksymabu. Rytuksymab jest wskazywany przez wytoczne praktyki klinicznej jako opcja dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby, a więc dla grupy chorych, która może zawierać się we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym rytuksymab powinien zostać uznany za jedną z technologii alternatywnych dla upadacytynib w wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ponadto, z treści wnioskowanego programu lekowego wynika możliwość zastosowania po sobie dwóch lub trzech inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF). Takie postępowanie jest także zalecane w odnalezionych przez wnioskodawcę wytocznych praktyki klinicznej. Przyjęcie przez wnioskodawcę inhibitorów TNF za komparator wyłącznie w pierwszej linii leczenia wydaje się więc niezasadne. Tym samym należy uwzględnić adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz certolizumab pegol, a także wspomniany wyżej rytuksymab, jako komparatory w dalszych liniach leczenia.</p> <p>Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz. Analiza kliniczna (AKL) rozpatruje możliwość stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnych w dwóch liniach leczenia, podczas gdy w analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet (BIA) dopuszczono stosowanie leków objętych programem lekowym B.33 w trzech liniach. Przyjęcie w AE założenia ograniczającego liczbę możliwych terapii do trzech, w tym jednej substancji z danej klasy leków, wymaga uzasadnienia. Tym bardziej, że pozostaje w sprzeczności z treścią wnioskowanego programu lekowego, który określa, że nie jest możliwe zastosowanie więcej niż ośmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF-alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF-alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>Niespełnienie powyższego wymagania skutkuje niespełnieniem wymagań określonych w Rozporządzeniu:</p> <p>§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia,  § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia,  § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn.14.09.2020 (znak: OT.4331.20.2020.DG.9) ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przekazał poniższe wyjaśnienia:</p> <p>[...]Trzeba także zauważyć, że dawkowanie rytuksymabu opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera [ChPL MabThera], które jest zalecane jako obowiązujące zgodnie z zapisami programu lekowego B.33, nie jest spójne z samymi kryteriami wyłączenia z programu. „Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby” [ChPL MabThera]. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 kryterium wyłączenia z leczenia jest „niestwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe”. Zgodnie z zapisami ChPL MabThera RTX powinien być podawany w przypadku utrzymywania się aktywnej postaci choroby, co w przypadku programu lekowego dyskwalifikuje z dalszego leczenia. W zaistniałej sytuacji istnieje sprzeczność w zakresie dawkowania RTX w programie lekowym B.33., co uniemożliwia wykonanie spójnej struktury obliczeniowej w ramach modelu ekonomicznego. Ponadto zupełnie inny schemat dawkowania czy częstotliwość monitorowania leczenia RTX względem innych leków stosowanych w programie lekowym B.33 powodują utrudnienia w poprawnej implementacji tej technologii w strukturę modelu.</p> <p>[...]</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że historycznie inhibitory TNF były wykorzystywane w terapii na I linii leczenia, pozostałe klasy leków (jak inhibitory JAK oraz IL-6) mogą być stosowane po wykazaniu braku/utrąty skuteczności inhibitorów TNF na kolejnych liniach leczenia (drugiej i następnych). Ponadto wzięto pod uwagę fakt, że inhibitory TNF ze względu na obserwowaną wyraźną erozję cenową mogą w niedalekiej przyszłości zostać objęte finansowaniem w ramach listy aptecznej, czego dowodzą procesy refundacyjne toczące się aktualnie w AOTMiT. W takiej sytuacji trudno wyobrazić sobie, by inhibitory TNF nie były stosowane przed innymi klasami leków.</p> <p>Tym samym wnioskodawca odmówił uzupełnienia analiz w wymaganym zakresie. Agencja uznaje powyższe argumenty za niewystarczające i podtrzymuje swoje stanowisko.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia baricytynibu jako komparatora dla wnioskowanej technologii w drugiej linii leczenia, pomimo zapisów wnioskowanego programu lekowego jednoznacznie wykluczających zastosowanie baricytynibu w innej linii leczenia niż pierwsza. Ponadto nieuzasadnione pominięcie rytuksymabu wśród komparatorów.</p>	NIE	Wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej uwzględniono jedynie badania, w których oceniana interwencja i komparatory były stosowane w skojarzeniu z metotreksatem. Natomiast obowiązujący program i wnioskowany program dopuszczają leczenie w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby i w monoterapii.</p>	TAK	Wnioskodawca przekazał stosowne wyjaśnienia.
<p>Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W związku z brakiem badań randomizowanych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol, tocilizumabem, tofacytynibem i baricytynibem, a także [redacted] nie dostarcza podstaw do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów względem żadnego komparatora z wyjątkiem adalimumabu (wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wykazano wyższość upadacytynibu nad adalimumabem). W przypadku dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne zalecaną przez wytyczne HTA techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA), przy braku dowodów na równorzędność efektów zdrowotnych zaleca się wykonanie analizy kosztów konsekwencji (CCA).</p>	NIE	<p>W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn.14.09.2020 (znak: OT.4331.20.2020.DG.9) ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przekazał poniższe wyjaśnienia:</p> <p><i>[...] Co prawda w § 5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia zwraca się uwagę na fakt, że w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (a zatem przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów), jednakże słowem kluczowym jest w tym przypadku „dopuszcza się”. Przeprowadzenie analizy CMA nie jest zatem rozwiązaniem bezwzględnie narzuconym, tym bardziej, że istnieją obiektywne przesłanki, iż analiza użyteczności kosztów może zostać wykonana. W ramach analizy klinicznej przedstawiono bowiem wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższą skuteczność upadacytynibu względem adalimumabu, a zatem technologii opcjonalnej z § 5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia. Dzięki temu istnieją realne podstawy do modelowania w zakresie analizy użyteczności kosztów. Pomimo tego, że w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie wykazano statystycznie istotnych przewag upadacytynibu względem pozostałych technologii (ale wykazano nominalne przewagi numeryczne w zakresie poszczególnych punktów końcowych), nie stanowi to dowodu na to, że takie przewagi nie istnieją.</i></p> <p>Tym samym wnioskodawca odmówił uzupełnienia analiz w wymaganym zakresie. Agencja uznaje powyższe argumenty za niewystarczające i podtrzymuje swoje stanowisko.</p>

<p>BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach BIA założono, że w I linii leczenia w programie lekowym stosowane są wyłącznie inhibitory TNF-alfa. Założenie to jest niezgodne z zapisami programu lekowego, ponadto w wyn ku przyjęcia powyższego założenia technologia wnioskowana jest stosowana wyłącznie w drugiej linii leczenia i przejmuje udziały rynkowe jedynie od dwóch uwzględnionych w analizach komparatorów, tj. tofacytynibu oraz tocilizumabu. Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są niezgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizie problemu decyzyjnego (APD), AKL oraz AE.</p>	<p>?</p>	<p>W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn.14.09.2020 (znak: OT.4331.20.2020.DG.9) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko i przekazał poniższe wyjaśnienia:</p> <p><i>W analizie BIA przyjęto opisane w odpowiedziach na poprzednie uwagi historyczne spozycjonowanie inhibitorów TNF na I linii leczenia, co znajduje także odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. Dane ze Sprawozdań NFZ za IV kwartał wyraźnie wskazują, że w latach 2016-2019 inhibitory TNF odpowiadały za ok. 2/3 udziałów w populacji chorych leczonych w programie lekowym B.33. Co prawda po pojawieniu się tocilizumabu w programie lekowym jego udziały zaczęły rosnąć, ale jest to właśnie konsekwencją pojawienia się nowej klasy leków stosowanych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF.</i></p> <p><i>Należy podkreślić, że analiza wpływu na budżet to część raportu HTA, w której analitycy starają się przedstawić najbardziej prawdopodobny przebieg przyszłych zjawisk, który będzie pociągał za sobą realne transfery pieniężne. Trudno sobie wyobrazić sytuację, w której lekarz mając już dzisiaj do wyboru kilka klas leków, rozpoczynał swoją decyzję terapeutyczną w pierwszej kolejności od konkretnego leku, a nie od wyboru klasy leków. Jeśli jakiś lekarz już dziś decyduje się na wybór jednego z dwóch inhibitorów JAK, to po objęciu refundacją trzeciego z nich będzie wybierał pomiędzy trzema inhibitorami JAK. Lekarz taki nie zacznie nagle rozważać wyboru pomiędzy trzecim inhibitorem JAK a inhibitorami TNF-alfa. Dodatkowo założenie dotyczące przyjęcia inhibitorów TNF na I linii leczenia i niemożności stosowania ich na kolejnych etapach leczenia pozostaje w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej. Biorąc pod uwagę fakt, że analiza BIA korzysta ze struktury obliczeniowej analizy ekonomicznej, po niepowodzeniu leczenia jednym z inhibitorów TNF chory w kolejnej linii stosuje terapię z innej klasy leków.</i></p> <p><i>Pozycjonowanie upadacytynibu na drugiej czy kolejnych liniach leczenia, a także założenie o przejmowaniu udziałów wyłącznie od inhibitorów JAK czy tocilizumabu, wiąże się także z opisanym w poprzednich odpowiedziach potencjalnym scenariuszem, iż inhibitory TNF mogą w niedalekiej przyszłości zostać objęte finansowaniem w ramach listy aptecznej. W takiej sytuacji trudno wyobrazić sobie, by inhibitory TNF nie były stosowane przed innymi klasami leków. Należy również podkreślić, że przedmiotem wniosku dla upadacytynibu jest program lekowy, a nie konkretna jego linia (co byłoby założeniem sztucznym i nie ma nic wspólnego z realnym pozycjonowaniem leków ani wytycznymi klinicznymi).</i></p> <p>W opinii AOTMiT przyjęte założenie dotyczące przejmowania udziałów wyłącznie od inhibitorów z tej samej klasy należy traktować z ostrożnością, warto zaznaczyć, że nie potwierdza go stanowisko ankietowanego eksperta klinicznego.</p> <p>W opinii eksperta klinicznego grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać z upadacytynibu to pacjenci, którzy nie mogą stosować metotreksatu, pacjenci po nieskutecznej terapii inhibitorami TNF-alfa lub chorzy z dużą aktywnością choroby. Zatem można wskazać subpopulację pacjentów, która może zostać objęta leczeniem technologią wnioskowaną w ramach pierwszej linii leczenia programu lekowego. Należy też zaznaczyć, że jeden z inhibitorów z grupy JAK – baricytynib jest refundowany wyłącznie w ramach I linii leczenia. Zatem nawet w przypadku przyjęcia założenia o przejmowaniu udziałów w obrębie tej samej grupy, UPA może być stosowany w pierwszej linii leczenia PL.</p> <p>Według szacunków eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, objęcie refundacją technologii wnioskowanej doprowadzi do ok. 1% wzrostu udziałów inhibitorów JAK w programie lekowym, kosztem 0,5% spadku udziałów inhibitorów TNF oraz tocilizumabu. Ekspert kliniczny nie wskazał, jak mogłaby się kształtować dynamika zmiany udziałów substancji czynnych w obrębie klasy inhibitorów JAK.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że założone przez wnioskodawcę przejmowanie udziałów przez technologię wnioskowaną w obrębie tej samej klasy jest wariantem prawdopodobnym.</p>
---	----------	--

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz najważniejszych niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego:

- wśród komparatorów nie uwzględniono rytuksymabu.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna:

- Pomimo przyjęcia CUA za technikę analityczną, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. W związku z powyższym nie dokonano oszacowania niepewności wyników z graficzną prezentacją.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

#### Przeglądy systematyczne

Bechman 2019	Bechman K., Yates M., Norton S. i in., Placebo Response in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, J Rheumatol. 2019 pii: jrheum.190008
Bechman 2019a	Bechman K., Subesinghe S., Norton S. i in., A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis, Rheumatology (Oxford) 2019, 58 (10): 1755-1766
Jegatheeswaran 2019	Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic literature review, Immunotherapy 2019, 11 (8): 737-754
Lee 2020	Lee Y.H., Song G.G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotin b in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 2020. <a href="https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1">https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1</a>
Pope 2020	Pope J., Sawant R, Tundia N. i in. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis
Song 2019	Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials, International Journal of Rheumatic Diseases 2019, 22 (8): 1563-1571
Song 2019a	Song G.G., Lee Y.H. Comparative efficacy and safety of 15 and 30mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials, Zeitschrift für Rheumatologie 2019,
Wang 2020	Wang F., Sun L., Wang S. i in. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis
Xie 2019	Xie W., Huang Y., Xiao S. i in., Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, Ann Rheum Dis 2019, 78(8):1048-1054

#### Badania włączone do analizy – upadacytynibu (porównanie bezpośrednie i NMA)

EMA 2019	EMA Assessment Report EMEA/H/C/004760/0000, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 15.01.2020r.)
SELECT-BEYOND (Genovese 2018)	Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. i in., Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial, The Lancet 2018, 391 (10139): 2513-2524
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)	Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. i in., Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial, Arthritis and Rheumatology 2019, 71 (11): 1788-1800
SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a)	Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. i in., Safety and effectiveness of upadacitin b or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response, Ann Rheum Dis 2019, 78(11):1454-1462
SELECT-NEXT (Burmester 2018)	Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. i in., Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, The Lancet 2018, 391 (10139): 2503-2512
SELECT-SUNRISE (NCT02720523)	A Phase 2b/3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARD; <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02720523">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02720523</a> oraz protokół do badania <a href="https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/23/NCT02720523/Prot_000.pdf">https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/23/NCT02720523/Prot_000.pdf</a> (data dostępu: 15.01.2020r.)

#### Badania włączone do analizy – komparatory (NMA)









### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR 2015	American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis 2015 <a href="https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf">https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Recommendation – Upadacitinib (Final) February 2020 <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20-%20CDCEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20-%20CDCEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020r.)
EULAR 2019	European League Against Rheumatism recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update <a href="https://ard.bmj.com/content/79/6/685">https://ard.bmj.com/content/79/6/685</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
G-BA 2020	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Upadacitin b (Rheumatoid Arthritis) <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_EN.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
HAS 2020	HAS Transparency Committee Opinion, April 2020, upadacitinib – first assessment <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/rinvoq_summary_ct18181.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/rinvoq_summary_ct18181.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence Guideline – Rheumatoid arthritis in adults: management, July 2018, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng100">www.nice.org.uk/guidance/ng100</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, Appraisal consultation document – Upadacitinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis, January 2020, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10389/documents/129">https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10389/documents/129</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
NICE 2020 Pathways	National Institute for Health and Care Excellence, Interactive Flowchart: Drug treatment for rheumatoid arthritis, August 2020, <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/rheumatoid-arthritis">http://pathways.nice.org.uk/pathways/rheumatoid-arthritis</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Scheme, Public Summary Document – UPADACITINIB, November 2019 <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/upadacitinib-psd-november-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/upadacitinib-psd-november-2019.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
SFR 2018	Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis, March 2019, <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18303932">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18303932</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)

### Pozostałe publikacje

ChPL Rinvoq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data aktualizacji przez EMA: 29.04.2020 r.)
Komunikat DGL wrzesień 2020	Aktualności Centrali. Komunikat DGL. <i>Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2020 r.</i> 03.09.2020 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7800.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7800.html</a> (dostęp: 06.10.2020 r.)
Malottki 2011	Malottki K., et al., Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation, <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Mar;15(14):1-278.
Nikiphorou 2016	Nikiphorou E., Norton S., Young A. i in., Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Dec;75(12):2080-2086.
Raport nr OT.4331.10.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna dla leku Xeljanz. Nr: OT.4331.10.2018. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/AWA/59_OT.4331.10.2018_AWA_XELJANZ_RZS_TI_30.05.2018.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/059/AWA/59_OT.4331.10.2018_AWA_XELJANZ_RZS_TI_30.05.2018.pdf</a> (data dostępu: 6.10.2020 r.)
Stevenson 2016	Stevenson M., Archer R., Tosh J. i in., Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation, <i>Health Technol Assess.</i> 2016 Apr;20(35):1-610.



## 15.2. Wykaz refundowanych produktów leczniczych w ramach programu lekowego B.33

Tabela 44. Refundowane produkty lecznicze w ramach PL B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>1050.1, blokery TNF – adalimumab</b>							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	400,33	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	1601,32	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	1601,32	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	4803,96	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	4803,96	B	–
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaz ki nasączone a koholem	05909990005055	2455,11	2577,87	1601,32	B	–
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. – strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	1601,32	B	–
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	1601,32	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	04052682034206	762,53	800,66	800,66	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1525,07	1601,32	1601,32	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1525,07	1601,32	1601,32	B	–
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	1601,32	B	–
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	1601,32	B	–
<b>1050.2, blokery TNF – etanercept</b>							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10	B	–
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20	B	–
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20	B	–
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990880881	550,80	578,34	578,34	B	–
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1377,00	1445,85	1445,85	B	–
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z a koholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70	B	–
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70	B	–
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	B	–
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	B	–

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	B	–
<b>1050.3, blokery TNF – infliksimab</b>							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	B	–
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	B	–
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	986,58	B	–
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	B	–
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	B	–
<b>1104.0, Certolizumab pegol</b>							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	3018,06	3168,96	3168,96	B	–
<b>1050.4, blokery TNF – golimumab</b>							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	B	–
<b>1106.0, Tocilizumab</b>							
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	05902768001075	2948,40	3095,82	3095,82	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	05000471007053	2948,40	3095,82	3095,82	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990678259	2106,00	2211,30	2211,30	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990678266	1053,00	1105,65	1105,65	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990678273	2106,00	2211,30	2211,30	B	–
<b>1192.0, Baricytytib</b>							
Olumiant, tabl. powl., 4 mg	35 szt.	03837000170825	5194,85	5454,59	5454,59	B	–
<b>1193.0, Tofacytytib</b>							
Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907636977100	3096,82	3251,66	3251,66	B	–
<b>1035.0, Rituximabum</b>							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98	B	–
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45	B	–

B – „bezpłatny”

### 15.3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.33 w podziale na liczbę zastosowanych terapii.

Tabela 45. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu B.33 w latach 2015 – 2019 w podziale na liczbę zastosowanych terapii oraz z wyszczególnieniem terapii z zastosowaniem dwóch inhibitorów TNF-alfa

Liczba terapii/substancji czynnych*	Substancje czynne	Liczebność pacjentów ogółem	% Udział 2 inhibitorów TNF-alfa zastosowanych u pacjentów leczonych w ramach PL B.33
I	Ogółem	6650	-
II^	Ogółem	1797	-
	ADA + ETA	334	19%
	ADA + INF	15	1%
	ADA + CER	49	3%
	ADA + GOL	107	6%
	ETA + INF	17	1%
	ETA + CER	53	3%
	ETA + GOL	68	4%
	INF + CER	3	0%
	INF + GOL	14	1%
	Inhibitory TNF ogółem	<b>678</b>	<b>38%</b>
III	Ogółem	515	-
IV	Ogółem	113	-
V	Ogółem	7	-
>VI	Ogółem	0	-

\* Liczba terapii odnosi się do liczby stosowanych niepowtarzających się substancji czynnych. Na przykład: jeżeli adalimumab został sprawozdany u pacjenta czterokrotnie został zliczony jeden raz.

^ Analizę ograniczono do II terapii, z uwagi na to, że w przypadku gdy liczba substancji czynnych byłaby większa od dwóch oraz jeden z leków należałby do innej klasy wskazane byłoby uwzględnienie kolejności ich stosowania.

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infliksymab.

## 15.4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 leczonych w ramach programu lekowego B.33

Tabela 46. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 w latach 2015 – 2019 u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne

Liczba pacjentów			2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M05* i u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne	Adalimumabum 5.08.09.0000001	ogółem	752	963	1037	1177	1331
		≥ 18 r.ż.	751	961	1037	1177	1329
		< 18 r.ż.	1	1	0	0	2
	Etanerceptum 5.08.09.0000018	ogółem	1005	998	1062	1179	1476
		≥ 18 r.ż.	1005	997	1062	1179	1476
		< 18 r.ż.	0	1	0	0	0
	Infliximabum 5.08.09.0000033	≥ 18 r.ż.^	106	119	126	126	110
	Rituximabum 5.08.09.0000054	≥ 18 r.ż.^	387	384	359	314	334
	Certolizumabum pegol 5.08.09.0000070	≥ 18 r.ż.^	269	342	346	367	393
	Tocilizumabum, p – pozajelitowo 5.08.09.0000072	≥ 18 r.ż.^	586	872	1044	1078	811
	Golimumabum 5.08.09.0000085	≥ 18 r.ż.^	204	258	331	410	490
	Tocilizumabum, sc – podskórnice 5.08.09.0000135	≥ 18 r.ż.^	-	-	4	721	1162
Baricitynibum 5.08.09.0000167	≥ 18 r.ż.^	-	-	-	-	4	
Tofacetynibum 5.08.09.0000168	≥ 18 r.ż.^	-	-	-	-	32	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M06* i u których zrefundowano leki w programie B.33 w podziale na substancje czynne	Adalimumabum 5.08.09.0000001	ogółem	93	113	128	163	184
		≥ 18 r.ż.	93	113	128	163	181
		< 18 r.ż.	0	0	0	0	3
		≥ 18 r.ż.^	85	81	100	144	163
	Infliximabum 5.08.09.0000033	≥ 18 r.ż.^	15	15	25	31	27
	Rituximabum 5.08.09.0000054	≥ 18 r.ż.^	27	30	30	28	26
	Certolizumabum pegol 5.08.09.0000070	≥ 18 r.ż.^	23	38	31	28	32
	Tocilizumabum p – pozajelitowo 5.08.09.0000072	ogółem	102	173	182	191	119
		≥ 18 r.ż.	102	173	182	190	119
		< 18 r.ż.	0	0	0	1	0
	Golimumabum 5.08.09.0000085	≥ 18 r.ż.^	23	22	40	51	55
	Tocilizumabum, sc – podskórnice 5.08.09.0000135	≥ 18 r.ż.^	-	-	0	63	113
Baricitynibum 5.08.09.0000167	≥ 18 r.ż.^	-	-	-	-	2	
Tofacetynibum 5.08.09.0000168	≥ 18 r.ż.^	-	-	-	-	5	

\*Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9

\*\* Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9

^ Substancja czynna zrefundowana wyłącznie u pacjentów powyżej 18 r.ż.