



Rekomendacja nr 76/2020

z dnia 29 października 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny 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)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334 w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zbliżenia kosztów terapii do najtańszych komparatorów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zbliżenia kosztów terapii do najtańszych komparatorów.

W niniejszej rekomendacji wzięto pod uwagę, wyniki przedstawione w ocenie klinicznej zarówno porównania bezpośrednie oraz porównania pośrednie.

Biorąc pod uwagę konkurencyjność w programie lekowym, szczególne znaczenie mają wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Jednym z ograniczeń przeprowadzonych analiz jest nieuwzględnienie [REDAKTOWANE], 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.

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

Reasumując, mając na uwadze powyższe, zapewnienie dostępu do terapii lekiem Rinvoq (upadacytynib) 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)” można uznać za zasadne pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zbliżenia kosztów terapii do najtańszych komparatorów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE], w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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 autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Choroba Stilla to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów.

Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobiawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie w populacji dorosłych 0,8%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. 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.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Stilla 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 jest danych dla populacji polskiej.

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 jest danych dla populacji polskiej. W USA zapalenie naczyń występuje u około 15–33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej.

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. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. 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.

Alternatywna technologia medyczna

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). U pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi może być zastosowane leczenie celowane inhibitorami JAK: tofacetynybem i baricytynbem.

W opinii eksperta klinicznego jako aktualnie stosowaną technologię medyczną wskazano metotreksat oraz inne klasyczne syntetyczne LMPCh, a ponadto inhibitory TNF, tocilizumab, rytuksymab oraz inhibitory JAK.

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 programie lekowym B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”: adalimumab, infliksymab,

etanercept, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, rytuksymab;

- w refundacji aptecznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, upadacytynib (UPA) 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), baricytynib (BAR) i tofacytynib (TOF).

Uwzględnione technologie opcjonalne podzielono na dwie grupy:

- możliwe do zastosowania u pacjentów nieleczonych uprzednio w programie lekowym (PL),
- możliwe do zastosowania po wcześniejszym leczeniu w ramach PL.

W grupie nieleczonych wnioskodawca uznał za komparatory ww. substancje, co jest zgodne z zapisami programu lekowego i koresponduje z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Odrzucenie rytuksymabu jako komparatora w pierwszej linii leczenia znajduje uzasadnienie w zapisie programu, według którego terapia rytuksymabem wymaga wcześniejszego stosowania biologicznych lub celowanych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), które obecnie są refundowane w programach lekowych. Tym samym wybór komparatorów dla grupy pacjentów nieleczonych uprzednio w PL uznano za zasadny.

Natomiast zastrzeżenia Agencji budzi ograniczenie możliwych komparatorów dla chorych leczonych wcześniej w PL do tocilizumabu, baricytynibu i tofacytynibu. Wykluczenie inhibitorów TNF (ADA, ETA, INF, CER, GOL) na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, zgodnie z którymi dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy. Konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF ma poparcie w odnalezionych wytycznych oraz w opinii eksperta klinicznego. Z treści opinii eksperckiej wynika, że drugi lek z grupy inhibitorów TNF jest stosowany u 70–80% chorych. Ponadto, według pozyskanych danych NFZ za lata 2015-2019, spośród pacjentów, u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi inhibitor TNF otrzymało 38% z nich.

Niezasadne wydaje się również nieuwzględnienie rytuksymabu w dalszych liniach leczenia. W pierwszej linii leczenia znajduje to uzasadnienie w kryteriach kwalifikacji do PL, natomiast stosowanie RTX w kolejnych liniach jest dopuszczane zarówno przez program jak i zalecane w wytycznych klinicznych. Potwierdza to także opinia eksperta, zgodnie z którą rytuksymab jest najczęściej stosowanym lekiem w ostatniej linii leczenia RZS.

Ponadto wątpliwości 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. Znajduje to także potwierdzenie w danych NFZ, zgodnie z którymi BAR był dotychczas finansowany w pierwszej linii leczenia. Wnioskodawca uzasadnia takie podejście prognozowaniem sytuacji refundacyjnej, jednak w opinii Agencji powyższy 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 w opinii Agencji komparatorami w dalszych liniach leczenia w PL powinny być wszystkie leki objęte programem B.33 z wyjątkiem baricytynibu, a więc: adalimumab, etanercept,

infliksymbab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, tofacytynib i – jako komparator dodatkowy – rytuksymbab.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq, jest on wskazany do stosowania 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.

Oceniane 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 MTX), zatem jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił m.in. badanie RCT o akronimie SELECT-COMPARE, porównujące UPA+MTX z ADA+MTX oraz z PLC+MTX (po uprzednim stosowaniu MTX) w populacji dorosłych pacjentów chorych na RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej MTX:

- SELECT-COMPARE – wieloośrodkowe (286 ośrodków), trójramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Typ hipotezy: *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. Okres obserwacji: faza podstawowa 26 tyg., faza rozszerzona: 48 tyg. Liczba pacjentów: UPA+MTX: N=651, ADA+MTX: N=327, PLC+MTX: N=651. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”.

Ponadto do metaanalizy sieciowej (NMA) włączono 54 badania (opisane w 57 publikacjach), z których 4 badania dotyczyły UPA:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Pozostałe badania włączone do NMA odnosiły się do komparatorów: [REDACTED].

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

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

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano m.in. następujące wskaźniki oraz skale/kwestionariusze medyczne:

- Odpowiedź ACR 20/50/70 – 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 chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności, poziomu wskaźników ostrej fazy (stężenia CRP lub wartości OB). Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia. Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20.
- Wskaźnik DAS28 (wariant wskaźnika aktywności choroby, ang. *Disease Activity Score*) – na wynik wskaźnika DAS28 składa się dokonanie przez badaczy oceny następujących parametrów: liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów); wartości ESR/stężenia CRP; ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego. Obniżenie wartości wskaźnika DAS28 świadczy o mniejszej aktywności choroby, a tym samym o lepszej skuteczności leczenia. Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby wyrażane wskaźnikiem DAS28: <2,6 – remisja; ≤3,2 – mała aktywność choroby; >3,2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność choroby; >5,1 pkt. – duża aktywność choroby. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt.
- Wskaźnik CDAI (kliniczny wskaźnik aktywności choroby) – za pomocą wskaźnika ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 uwzględnionych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik CDAI stanowi algebraiczną sumę: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza. Obniżenie wartości wskaźnika CDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia. MCID (minimalna klinicznie istotna różnica) dla wskaźnika CDAI zależy od początkowej aktywności choroby i wynosi odpowiednio: 12 u chorych z wysoką aktywnością choroby (CDAI >22); 6 u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (CDAI w zakresie od 10 do 22); 1 u chorych z niską aktywnością choroby (CDAI <10). 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%.
- Wskaźnik SDAI (uproszczony wskaźnik aktywności choroby, ang. *Simplified Disease Activity Index*) - 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. Obniżenie wartości wskaźnika SDAI świadczy o lepszej skuteczności leczenia. 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%.

- Wskaźnik HAQ-DI (wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*) – kwestionariusz jest samodzielnie wypełniany przez chorego, składa 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. Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zmiana wyniku o co najmniej 0,22 j. jest uważana za istotną klinicznie. Wynik HAQ-DI <0,5 określany jest jako prawidłowe funkcjonowanie.
- Kwestionariusz SF-36 (krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia, ang. *6-Item Short Form Health Survey*) – samodzielnie wypełniany przez chorego, 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, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne. Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia. W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie.
- Kwestionariusz FACIT-F (kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) – 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, wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu u chorego. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 4 punkty.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- NNH – ang. *ang. number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA+MTX vs ADA+MTX

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

- jakość życia

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie poprawy jakości życia:

- ✓ wg kwestionariusza HAQ-DI – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-0,11 95%CI (-0,21; -0,01) w 12 tyg. obserwacji, MD=-0,12 95%CI (-0,22; -0,02) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-0,13 95%CI (-0,24; -0,02) w 48 tyg. obserwacji.

- ✓ wg skali SF 36 – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=1,60 95%CI (0,39; 2,81) w 12 tyg. obserwacji, MD=1,70 95%CI (0,32; 3,08) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=1,70 95%CI (0,11; 3,29) w 48 tyg. obserwacji.
- ✓ 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, MD=1,60 95%CI (0,04; 3,16).

Dla 26 tyg. i 48 tyg. okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UPA+MTX vs ADA+MTX w zakresie zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych.

- odpowiedź ACR (osiągnięcie poprawy wg kryteriów American College of Rheumatology, ACR)

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie odpowiedzi na leczenie:

- ✓ ACR20 – szansa uzyskania odpowiedzi ACR 20 była większa w grupie UPA+MTX vs ADA+MTX odpowiednio o 44% w 12 tyg. obserwacji (OR=1,44 95%CI (1,08; 1,90)), o 54% w 26 tyg. obserwacji (OR=1,54 95%CI (1,17; 2,02)) oraz o 59% w 48 tyg. obserwacji (OR=1,59 95%CI (1,21; 2,09)).
- ✓ ACR50 – szansa uzyskania odpowiedzi ACR 50 była większa w grupie UPA+MTX vs ADA+MTX odpowiednio 2 razy w 12 tyg. obserwacji (OR=2,00 95%CI (1,50; 2,66)), o 62% w 26 tyg. obserwacji (OR=1,62 95%CI (1,24; 2,12)) oraz o 46% w 48 tyg. obserwacji (OR=1,46 95%CI (1,11; 1,91)).
- ✓ ACR70 – szansa uzyskania odpowiedzi ACR 70 była większa w grupie UPA+MTX vs ADA+MTX odpowiednio 2,27 razy w 12 tyg. obserwacji (OR=2,27 95%CI (1,57; 3,28)), o 79% w 26 tyg. obserwacji (OR=1,79 95%CI (1,32; 2,42)) oraz o 89% w 48 tyg. obserwacji (OR=1,89 95%CI (1,39; 2,55)).

- remisja i aktywność choroby – odsetek pacjentów

W badaniu SELECT-COMPARE dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu UPA+MTX w zakresie:

- ✓ odsetka pacjentów z remisją choroby (DAS28 (CRP) <2,6 pkt; CDAI ≤2,8 pkt),
- ✓ odsetka pacjentów z niską aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Booleana, SDAI ≤3,3 pkt, DAS28 (CRP) ≤3,2 pkt, CDAI ≤10 pkt, SDAI ≤11 pkt).

- remisja i aktywność choroby – zmiana względem wartości wyjściowej

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) – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-0,49 95%CI (-0,71; -0,27) w 12 tyg. obserwacji oraz MD=-0,53 95%CI (-0,77; -0,29) w 26 tyg. obserwacji.
- ✓ SDAI – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-8,30 95%CI (-14,32; -2,28) w 12 tyg. obserwacji, MD=-8,30 95%CI (-14,51; -2,09) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-7,70 95%CI (-14,11; -1,29) w 48 tyg. obserwacji.
- ✓ CDAI – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-7,40 95%CI (-13,18; -1,62) w 12 tyg. obserwacji, MD=-7,50 95%CI (-14,01; -0,99) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-7,70 95%CI (-14,30; -1,10) w 48 tyg. obserwacji.

- ✓ VAS (globalna ocena chorego) – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-7,00 95%CI (-10,96; -3,04) w 12 tyg. obserwacji, MD=-5,50 95%CI (-9,72; -1,28) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-5,10 95%CI (-10,16; -0,04) w 48 tyg. obserwacji.
- ✓ VAS (globalna ocena badacza) – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-4,6 w 26 tyg. obserwacji (wskazano wartość parametru p-value, $p \leq 0,01$) oraz MD=-4,2 (wskazano wartość parametru p-value, $p \leq 0,01$) w 48 tyg. obserwacji.

W przypadku 12 tyg. okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

- ✓ wskaźnika dotyczącego bólesności stawów, wskaźnika ostrej fazy (CRP) – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-1,90 95%CI (-3,71; -0,09) w 12 tyg. obserwacji, MD=-2,40 95%CI (-4,54; -0,26) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-2,30 95%CI (-4,53; -0,07) w 48 tyg. obserwacji.
- ✓ Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych osiągnęła istotność statystyczną dla porównania UPA+MTX vs ADA+MTX tylko w 12 tyg. okresie obserwacji - różnica średnich wyniosła MD=-1,1 (wskazano wartość parametru p-value, $p \leq 0,05$)

W przypadku 26 tyg. i 48 tyg. okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

- natężenie bólu, poranna sztywność stawów:

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 – różnica średnich wyniosła odpowiednio MD=-6,50 95%CI (-10,53; -2,47) w 12 tyg. obserwacji, MD=-4,50 95%CI (-8,86; -0,14) w 26 tyg. obserwacji oraz MD=-4,6 (wskazano wartość parametru p-value, $p \leq 0,05$) w 48 tyg. obserwacji.

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

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

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 SIĘCIOWA (NMA)

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Bezpieczeństwo

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA+MTX vs ADA+MTX

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

- zgony, przerwanie leczenia w badaniach i zdarzenia niepożądane ogółem

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.

- zdarzenia niepożądane

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. Szansa wystąpienia5 zaburzeń wątroby ogółem była o 86% większa w grupie UPA+MTX vs ADA+MTX (OR=1,86 95% CI (0,97; 3,58)).

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 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.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE UPA vs (KONTYNUACJA) MTX

Według analizy wnioskodawcy w badaniu SELECT-MONOTHERAPY stwierdzono porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy UPA i MTX oraz pojedyncze przypadki występowania takich zdarzeń jak półpaśiec, 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)

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Opracowania wtórne

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 fogotyminy 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 najwyżej 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.

Zgodnie z ChPL Rinvoq 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.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) nie odnaleziono komunikatów i informacji odnoszących się do wnioskowanej technologii.

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

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak jest badań bezpośrednio porównujących upadacynib z innymi inhibitorami JAK: tofacytynibem (TOF) i baricytynibem (BAR). Bezpośrednie porównanie upadacynibu (UPA) stosowanego w terapii skojarzonej z metotreksatem (MTX) zostało przeprowadzone z jednym z inhibitorów TNF – adalimumabem (ADA) również w skojarzeniu z metotreksatem na podstawie badania randomizowanego SELECT-COMPARE. W przypadku pozostałych komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej (NMA), które z uwagi na swój charakter również cechuje się ograniczeniami.
- 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 podkreślić, że populacja włączona do badania nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną (pacjenci cierpiący 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 MTX)), co także może mieć wpływ na wiarygodność wnioskowania.
- W NMA pominięto porównanie z [REDAKTOWANE], co również stanowi ograniczenie analizy.
- NMA w zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono tylko dla jednego punktu końcowego: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego dla upadacynibu.
- Niekonsekwencja w interpretacji wyników NMA [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib, 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 w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Dodatkowo przedstawiono element analizy konsekwencji kosztów, zestawiając koszty stosowania technologii uwzględnionych w analizie oraz efekty zdrowotne wynikające z ich stosowania. Jednak nie obliczono wartości współczynników kosztów do efektów zdrowotnych (CUR).

Wnioskowaną interwencję porównano z opcjami terapeutycznymi, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez upadacytynib w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. W ramach I linii leczenia w programie lekowym za komparatory przyjęto ADA, ETA, INF, CER, GOL, TOC, BAR, TOF. W kolejnych liniach porównywane interwencje obejmowały inhibitor IL-6 oraz inhibitory JAK: TOC, TOF i BAR.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ), perspektywa wspólna (NFZ+pacjent),
- horyzont czasowy dożywności (45 lat),
- uwzględnione różniące koszty medyczne produktu Rinvoq, komparatorów (ADA, ETA, INF, GOL, CER, TOC, TOF, BAR) oraz koszty związane z podawaniem leków, diagnostyki i monitorowania.

Wyniki analizy CUA

Populacja pacjentów nieleczonych w programie lekowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Populacja pacjentów leczonych wcześniej w ramach programu

W populacji pacjentów leczonych uprzednio w ramach programu lekowego stosowanie produktu Rinvoq

[Redacted]

[Redacted]

Obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto (CZN), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY

[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną - jednokierunkową i scenariuszową. Testowaniu podlegały parametry kosztowe (dotyczące wyłącznie podania leków), kliniczne i populacyjne. Wnioskodawca nie uwzględnił oceny wpływu cen komparatorów na wyniki analizy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Wyniki analizy konsekwencji kosztów

Wyniki dotyczące analizy konsekwencji kosztów przedstawiono w ramach oszacowań własnych Agencji.

Ograniczenia

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

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.

Dla wszystkich technologii w analizie ekonomicznej 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.

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, wykonano obliczenia własne Agencji wprowadzając do modelu koszt za miligram adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu niższy niż w analizie wnioskodawcy odpowiednio o 29%, 30% i 9%.

Obliczenia własne Agencji

Analiza użyteczności kosztów

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.

Po uwzględnieniu aktualnych cen komparatorów,

W porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy,

Zestawienie kosztów i konsekwencji

Dokonano zestawienia kosztów płatnika publicznego i konsekwencji zdrowotnych 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.

Koszt 3-miesięcznej terapii

Z uwagi na fakt, że dla każdej technologii wnioskodawca rozpatruje całe schematy terapeutyczne, które utrudniają różnicowanie kosztów poszczególnych terapii, przedstawiono zestawienie kosztów leczenia w okresie jednego cyklu (3 miesiące) z perspektywy NFZ dla wszystkich substancji czynnych objętych analizą. 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.).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badania randomizowanego wykazującego wyższość upadacytynibu nad adalimumabem w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego 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 w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 90 (min 72 – max 109) pacjentów w I oraz 407 (min 325 – max 488) pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq

-
- w wariancie bez RSS

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone, zatem ostąpiono od ich szczegółowego przedstawienia.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

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

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu,

Ograniczenia

Główne ograniczenie powyższej analizy jest związane z założeniem wnioskodawcy dotyczącym przejmowania udziałów w rynku. Przyjęto 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. Należy podkreślić, że 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 eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.

Ponadto należy wskazać w oparciu o dane NFZ za lata 2015-2019, że prognozowana liczebność pacjentów z RZS leczonych programie w 2021 r. jest niższa niż liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w 2019 r.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wskazanie przez eksperta klinicznego możliwości [redacted] 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.

Dodatkowo w związku z dostępnością bardziej aktualnych danych za czerwiec 2020 r. dotyczących średniego kosztu za 1 mg technologii opcjonalnych: adalimumabu (6,66 zł/mg), etanerceptu (5,58 zł/mg) oraz infiksymbabu (3,68 zł), zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu nowszych danych kosztowych.

Uwzględnienie aktualnych danych dot. liczby pacjentów wiązało się z kolejno [redacted] 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 [redacted] wynoszący [redacted] w wariantie bez RSS oraz [redacted] w wariantie z RSS odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na wyniki analizy ekonomicznej w opinii Agencji zasadne jest pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, pozwalające na uzyskanie efektywności kosztowej względem wszystkich komparatorów w populacji nieleczonych wcześniej w programie lekowym B.33.

Uwagi do 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. Stanowisko obejmuje następujące 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.

Natomiast ekspert kliniczny zgłosił 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.

Reasumując, w opinii Agencji sugeruje się rozważenie uwzględnienia powyższych uwag w treści wnioskowanego programu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 Pathways (Wielka Brytania)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania)
- European League Against Rheumatism EULAR 2019 (Europa)
- French Rheumatology Society SFR 2018 (Francja)

- American College of Rheumatology ACR 2015 (Stany Zjednoczone).

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 skojarzenie 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: tofacytynibem i baricytynbem. Wytyczne NICE 2018 zaktualizowane dokumentem NICE 2020 Pathways dopuszczają stosowanie baricytynibu i tofacytynibu po niepowodzeniu intensywnego, skojarzonego leczenia kLMPCh i po niepowodzeniu leczenia biologicznego. Z uwagi na publikację większości odnalezionych wytycznych przed rejestracją upadacytynibu, nie jest on wymieniany w żadnym dokumencie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania wnioskowanej technologii, w tym:

- 2 pozytywne
 - ✓ Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2020 (Niemcy)
 - ✓ Haute Autorité de Santé HAS 2020 (Francja)
- 3 pozytywne warunkowe
 - ✓ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2020 (Kanada)
 - ✓ National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 (Wielka Brytania)
 - ✓ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2019 (Australia).

Podsumowując, 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. Natomiast warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą, wynikającą z porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa. Dwie z rekomendacji (NICE 2020, PBAC 2019) dotyczą wyłącznie grupy chorych z RZS o ciężkim przebiegu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2000.2019.17.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib), 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””, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny 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)”.
2. Raport nr OT.4331.20.2020 „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. Data ukończenia: 8 października 2020 r.