



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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 poprawienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zwiększenia efektywności kosztowej w stosunku do wszystkich komparatorów w populacji nieleczonej wcześniej w programie lekowym B.33.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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. 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. Współczynnik zachorowalności na amyloidozę w Europie wynosi 5 – 20% chorych z RZS.



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. 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%.

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. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji. Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek).

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.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi, w przeliczeniu na 100 000 osób, od 0,16 do 0,4.

Na początku choroby Still'a u dorosłych, zapalenie wielu stawów, w tym dużych (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90 – 95% chorych. Przyczyny zgonu to najczęściej: zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza, niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC.

Dowody naukowe

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z pierwotnego badania z randomizacją – SELECT-COMPARE, porównującego upadacytynib + metotreksat (UPA+MTX) z adalimumab + metotreksat (ADA+MTX) oraz z placebo + metotreksat (PLC+MTX), po uprzednim stosowaniu MTX.

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;

- odpowiedzi na leczenie ACR 20, ACR 50, ACR 70;
- 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);
- zmiany względem wartości wyjściowej wskaźników remisji choroby i aktywności choroby: DAS28 (CRP), CDAI, SDAI, VAS, wskaźnika dotyczącego bolesności stawów i 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;
- 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.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę



Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa terapii UPA+MTX, w badaniu SELECT-COMPARE, był akceptowalny. W 26 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano różnic między terapią UPA+MTX, a terapią ADA+MTX, w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem (których doświadczyło około 2/3 pacjentów), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 4% pacjentów), zakażeń ogółem (jedna trzecia pacjentów), ciężkich zakażeń (niecałe 2% pacjentów) oraz zakrzepicy (0,2% pacjentów). Odnotowano jednak 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] co znacznie ogranicza możliwość porównania profilu bezpieczeństwa UPA względem komparatorów.

Problem ekonomiczny

[redacted]

Jednym z ograniczeń analizy jest nieuwzględnienie [redacted], 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted]

[redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [redacted]

[redacted] zakres zmienności wyników wyniósł [redacted]

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

Główne argumenty decyzji

Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku 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)”, pod warunkiem poprawy zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, pozwalającej na uzyskanie efektywności kosztowej względem wszystkich komparatorów w populacji nieleczonej wcześniej w programie lekowym B.33.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie korzyści z zastosowania schematu upadacytynib + metotreksat (UPA+MTX), względem schematu adalimumab + metotreksat (ADA+MTX).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne również potwierdzają 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 stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh).

Dodatkowo, według opinii eksperta klinicznego, objęcie refundacją upadacytynibu będzie szczególnie korzystne dla pacjentów, którzy nie mogą stosować metotreksatu, pacjentów po nieskutecznej terapii inhibitorami TNF-alfa oraz chorych z dużą aktywnością choroby.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.),

w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«, 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. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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