



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

„Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego
zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.25.2021

Data ukończenia: 24 czerwca 2021 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 poz.1764) 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. z 2016, poz.1764 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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. z 2016, poz.1764) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alanionowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASAS-HI	Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bd.	brak danych
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPK	fosfokinaza keratynowa
CRP	białko C-reaktywne;
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
GOL	golimumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HCH	hydroksychlorochina

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
hs-CRP	białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości
INF	infliksymbab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.)
MASES	Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score;;
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego;
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	skala numeryczna;
PLC	placebo
PR	częściowa remisja
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RTG	badanie rentgenowskie;
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SEK	sekukinumab
SLS	sulfasalazyna
SpA	Spondyloartropatia osiowa
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
Technologia	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
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPA	upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
Wytyczne AOTMiT	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.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.2.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.2.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.2.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.5.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.04.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.185.2021.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rinvoq, upadacyty nib, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod EAN: 08054083020334
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21b

02-676 Warszawa,

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.04.2021 r., znak PLR.4500.185.2021.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.04.2021r.), 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 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rinvoq, upadacytynib, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334 w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.05.2021 r., znak OT.4231.25.2021.AM.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.06.2021 r. pismem z dnia 09.06.2021 r., znak PLR.4500.185.2021.13.RMA oraz w dniu 12.06.2021 r. pismem z dnia 12.06.2021 r., znak PLR.4500.185.2021.14.RMA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. MAHTA. Warszawa, 08.06.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Wersja 1.3. MAHTA. Warszawa, 08.06.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 16.04.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 16.04.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA. Warszawa, 22.12.2020 r.
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.25.2021.AM.6 z dnia 12.06.2021 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	RINVOQ, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, kod EAN: 08054083020334
Kod ATC	L04AA44 leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	upadacetynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego: „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” obejmującego pacjentów spełniających wszystkie wymienione kryteria: <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.
Dawkowanie	15 mg raz na dobę Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. absolute lymphocyte count, ALC) wynosi < 500 komórek/mm ³ , bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count, ANC) wynosi < 1 000 komórek/mm ³ lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi < 8 g/dl.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. Upadacetynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. W testach na komórkach ludzkich upadacetynib 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

Obecnie w Polsce dopuszczone do obrotu są także następujące opakowania produktu leczniczego Rinvoq:

- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 30 tabl,
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 84 tabl,
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 90 tabl,
- Rinvoq, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 98 tabl,

jednakże ww. opakowaniom nie nadano dotychczas numerów EAN.

Źródło: URPL 2021

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> 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.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p>
Status leku sierociego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Rinvoq

Produkt leczniczy Rinvoq jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania.

Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Produkt leczniczy objęty Planem Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Dodatkowym wymaganiami, przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, było stworzenie programu edukacyjnego. Celem programu jest zwiększenie świadomości personelu medycznego i pacjentów dotyczącego ryzyka wystąpienia ciężkich i oportunistycznych zakażeń, w tym gruźlicy, półpaśca, wad wrodzonych u płodu (ryzyko podczas ciąży), poważnego niepożądanego incydentu sercowego (ang. major adverse cardiac event, MACE) i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) oraz sposobów zarządzania tym ryzykiem.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rinvoq nie był przedmiotem oceny we wnioskowanym wskazaniu, natomiast w 2020 r. był oceniany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2020 z dnia 19 października 2020 r. jak i rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2020 z dnia 29 października 2020 r. były pozytywne pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (zlecenie nr 102/2020 w BIP Agencji).

Aktualnie toczy się również w Agencji ocena produktu leczniczego Rinvoq w ramach programu lekowego: „B.35. Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” (zlecenie nr 77/2021 w BIP Agencji).

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	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroillitis w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia. <p>3) Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>4) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub upadacytynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne lub upadacytynibem.</p>

Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przy kwalifikacji 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacetynibem- morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anti-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacetynibem; 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) Badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitisumożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.
Dawkowanie	Adalimumab, certolizumabpegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, upadacetyn b należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii - po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacetynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacetynibem <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p>
Adekwatna odpowiedź na leczenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia; 2) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzona wartością BASDAI < 3 a bo ASDAS $< 1,3$.
Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym czterech leków biologicznych i upadacetynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.

Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących; 3) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.
Czas leczenia w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 3) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe. 4) Pacjenci z sacroilitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.
Kryteria ponownego włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub upadacetynu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest nieco węższe niż wskazanie rejestracyjne. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego Rinvoq ma być stosowany u pacjentów z ZZSK z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq zakładają utworzenie nowej grupy limitowej. W analizach wnioskodawcy przedstawiono następujące uzasadnienie:

Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku RinvoqTM nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu w ramach Wykazu leków refundowanych.(AE, rozdz. 17.2).

Ponadto każda z substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego B.36, w ramach którego miałby być również refundowany upadacetynib, finansowana jest w osobnej grupie limitowej.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w analizach wnioskodawcy nie wykazano zachodzenia okoliczności art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji, uzasadniający tworzenie nowej grupy limitowej, tj. nie wykazano,

że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Rinvoq ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: M45 Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Definicja

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Źródło: MP Interna - Zimmermann-Górska 2020

Klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA), czyli zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, spondyloartropatia młodzieńcza, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej i spondyloartropatie nieodróżnicowane – to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Odróżnia się:

- 1) postać osiową SpA (dominują objawy ze strony kręgosłupa) i
- 2) postać obwodową (głównie zapalenie stawów [najczęściej niesymetryczne] kończyn dolnych, także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie ścięgien i palców [dactylitis]). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub (rzadziej) występować samodzielnie.

U chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim.

W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często występuje antygen HLA B27.

Źródło: MP Interna 2020

Epidemiologia

Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. (Obarska 2019). Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30.r.ż.

Źródło: CEESTAHC-PTR 2020

Rokowanie

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która nie leczona prowadzi do stopniowego zeszywnienia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. (...) Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu

do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka (ASAS-EULAR 2016).

Źródło: CEESTAHC-PTR 2020

Zagrożenie kalectwem związane głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: MP Interna - Zimmermann-Górska 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” wyniosła kolejno 2 672 w 2017 r., 3 018 w 2018 roku oraz 3 564 w 2019 r.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.36 w latach 2017-2020

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	Źródło
Substancja czynna	ADA	1 291	1 481	1 688	1 737	Statystyki NFZ za okres 2017-2019* Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r.**
	ETA	903	928	996	968	
	INF	148	164	172	161	
	GOL	398	469	528	580	
	CER	30	69	112	139	
	SEK	0	2	269	468	
	Ogółem	2 672	3 018	3 564	Bd.	

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol; bd. – brak danych; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksymab; SEK – sekukinumab; TOC – tocilizumab; TOF – tofacynyb.

*Źródło: Narodowy Fundusz Zdrowia. Dokumentacja API Statystyki NFZ - Leki w Programach Lekowych wersja 1.0 <https://api.nfz.gov.pl/app-stat-api-pl>; <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (data dostępu: 21.06.2021 r.)

** Źródło: Załącznik do uchwały Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Tabela: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv.6555.html> (data dostępu: 21.06.2021 r.).

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, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, oraz prof. dr hab. n. med. Joanny Makowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii odsetek leczonych upadacynybem w ramach programu lekowego wyniesie około 10%. Oszacowania oparto o dane dot. udziałów sekukunimabu w programie lekowym B.36.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność pacjentów z ZZSK w opinii ekspertów

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u pacjentów ≥ 18 r.ż.	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 33 000 – 40 000*	Stan na 2017 r. – 8,11/10000 Liczba pacjentów: – 150 tys. (wg Obarska I. oraz Stajszyk M.), – 30,5 tys. (wg Pentek M. 2014). Biorąc pod uwagę częstość ZZSK (0,2-0,5% w USA i w Europie): populacja 76-190 tys.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Brak polskich danych prawdopodobnie na podstawie danych z innych krajów ok. 7/100 000*	Brak danych z Polski. W USA zapadalność 7,3 na 100 tys. Mieszkańców (Arthritis Care Research 2015; 67:836). Dane ekstrapolowane: 1178-2774 pacjentów rocznie
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	W chwili obecnej leczeniem biologicznym w Polsce objęte są 3 564 osoby (dane z 2019 r.), czyli 1,9%-11,6% populacji z ZZSK. Zdecydowana większość leczona jest lekami z grupy inhibitorów TNF (90%), pozostałe 10% o inhibitor IL17. Szacunkowo-oceniana technologia mogłaby dotyczyć około 10% pacjentów leczonych w programie (350 osób), choć należy zauważyć, że zmiany w programie, które zaszyły w 2020 r. zapewne w perspektywie zwiększą istotnie liczbę pacjentów leczonych w programie (chwilowo brak danych na ile zmiany w programie przełożyły się na wzrost liczby pacjentów)
Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego B.36 „Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”	Obecna liczba chorych w Polsce	Aktualnie zarejestrowanych w programie lekowym jest 5599 chorych ale aktywnie leczonych jest 3948 chorych**	3 564 (stan na 2019 r.)^^
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	W ciągu miesiąca od 2011 roku włączanych jest do programu średnio 38 nowych chorych miesięcznie**	-
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	10%
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia upadacynybem w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 10% wymagających leczenia w ramach programu B.36^	350
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Średnio przypuszczalnie może być włączonych 100 - 200 chorych rocznie^	-

* Źródła: 1. Śliwczyński A, Raciborski F, Kłak A i wsp. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatology International*. 2015; 35: 1361-1367.

2. Tłustochowicz M, Brzozowska M, Wierzbą w i wsp. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatology International*. 2020; 40(2): 323-330

3. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.

** Źródło: Dane z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 26.05.2021.

^ Oszacowanie własne eksperta: Obliczenia własne na podstawie liczby chorych włączonych średnio w ciągu roku po wprowadzeniu nowego leku do programu lekowego jakim jest sekukinumab.

^^ Dane NFZ

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.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/>),
- portal Termedia (<https://www.termedia.pl/>),
- portal Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, recommendation, guideline, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 21.06.2021 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w latach 2018-2021 r. Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących spondyloartropatii opublikowanych w latach 2018-2021: brytyjskie NICE Pathways 2021, amerykańskie ACR/SAA/SPARTAN 2019, brazylijskie BSR 2019, APLAR 2018, francuskie SFR 2018, hiszpańskie SSR 2018. Ponadto zdecydowano się uwzględnić najbardziej aktualne wytyczne ogólnoeuropejskie ASAS-EULAR 2016. Nie uwzględniono polskich wytycznych Reumatologia 2016¹, gdyż zostały opracowane w oparciu o starszą wersję wytycznych ogólnoeuropejskich – wytyczne ASAS-EULAR 2011.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do upadacetynybu, co może być związane z tym, że produkt leczniczy Rinvoq został zarejestrowany w leczeniu ZZSK przez EMA 22.01.2021 r.², natomiast nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu przez FDA³ (wniosek o rozszerzenie wskazania złożono do FDA w sierpniu 2020 r.⁴).

W części odnalezionych wytycznych odniesiono się ogólnie do inhibitorów kinaz janusowych lub do należącego do tej grupy tofacytynibu. W wytycznych SFR 2018 wskazano na potrzebę oceny opcji terapeutycznych takich jak drobnocząsteczkowe terapie celowane (np. inhibitory kinaz janusowych w łuszczykowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa). W wytycznych APLAR 2018 zaznaczono, że brak jest danych porównawczych dla inhibitorów kinaz janusowych, poza wstępnymi dowodami dotyczącymi skuteczności tofacytynibu. W wytycznych SSR 2018 także jedynie wspomniano o wstępnych dowodach dla tofacytynibu. Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 rekomendują tofacytynib w trzeciej linii leczenia, po wcześniejszym zastosowaniu NSAIDs i inhibitorów anti-TNF (lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania), z tym że silniejszą rekomendację do stosowania w trzeciej linii mają sekukinumab i iksekuzumab.

Jedynie zalecenia bezpośrednio odnoszące się do stosowania upadacetynybu w leczeniu ZZSK odnaleziono na portalu Medycyna Praktyczna – Interna, powołującym się na zalecenia ASAS-EULAR 2016 i ACR/SAA/SPARTAN 2019. Zgodnie z nimi celowane syntetyczne (csLMPCH) – inhibitory kinaz janusowych (tofacytynib, baricytynib, upadacetynyb), należy stosować w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Zalecenia zawarte w MP Interna 2020 przytoczono pod tabelą.

¹ Wytyczne Reumatologia 2016 w APD wnioskodawcy określono jako Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (Stanisławska-Biernat) 2016, <https://www.termedia.pl/Spondyloartropatia-osiowa-i-zeszywniajace-zapalenie-stawow-kręgosłupa.48.27595.1.0.html>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rinvoq-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

³ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=211675>

⁴ <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-submits-regulatory-application-to-fda-for-rinvoq-upadacitinib-for-treatment-adults-with-active-ankylosing-spondylitis.htm>

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE Pathways 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii u dorosłych</u> W zaleceniach nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu ani innych inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynibu i baricytynibu).</p>
<p>ACR/SAA/SPARTAN 2019 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i chorych na ZZSK</u> W wytycznych nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu. W zaleceniach dotyczących innego inhibitora kinaz janusowych – tofacytynibu, rekomenduje się go w trzeciej linii leczenia, po wcześniejszym zastosowaniu NSAIDs i inhibitorów anty-TNF (lub przy przeciwwskazaniach do ich stosowania), z tym że silniejszą rekomendację do stosowania w trzeciej linii mają sekukinumab i iksekuzumab. Poziom dowodów i siła rekomendacji: wysoka – wysokiej jakości dowody w badaniach, które zapewniają dużą pewność oszacowania efektu, a także nowe dane z przyszłych badań dające prawdopodobnie ten sam efekt; umiarkowana/średnia – wysokiej jakości dowody w badania dające pewność, że rzeczywisty skutek prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi, ale może znacznie się różnić; niska – jakość dowodów w badaniach dają ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który może znacząco różnić się od oszacowania;</p>
<p>BSR 2019 (Brazylia) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej</u> W wytycznych nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu. Według zaleceń dotyczących innych inhibitorów kinaz janusowych – tofacytynibu i filgotynibu⁵, wykazały one obiecujące wyniki kliniczne w leczeniu ZZSK, ale rekomendowanie ich stosowania wymaga uzyskania wcześniej silniejszych dowodów (badań RCT III fazy). (poziom dowodów naukowych: 2B, siła rekomendacji: B (umiarkowana); stopień zgodności między ekspertami: 9,1).</p>
<p>APLAR 2018 (Azja-Pacyfik) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej</u> W wytycznych nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu. W komentarzu odnoszącym się ogólnie do inhibitorów janusowych zaznaczono, że brak jest danych porównawczych dla interwencji o tym mechanizmie działania, poza wstępnymi dowodami dotyczącymi skuteczności tofacytynibu. Jakość dowodów: wysoka – duża pewność, że szacowany efekt jest bliski efektu rzeczywistego; umiarkowana/średnia – szacowany efekt jest umiarkowanie bliski efektu rzeczywistego, istnieje jednak możliwość że będzie zupełnie inny; niska – prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu; bardzo niska - prawdopodobnie prawdziwy efekt znacznie różni się od oszacowanego wpływu.</p>
<p>SFR 2018 (Francja) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii</u> W wytycznych nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu. Wskazano na potrzebę oceny opcji terapeutycznych takich jak drobnocząsteczkowe terapie celowane (np. inhibitory kinaz janusowych w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa). Poziom dowodów i siła rekomendacji: A – zalecenia oparto na dowodach poziomu 1 (metaanaliza badań z randomizacją lub przynajmniej jednym badaniem z randomizacją); B – zalecenia oparto na dowodach na poziomie 2 (przynajmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji lub badanie quasi-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów na poziomie 1; C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 3 (badanie opisowe) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1 lub 2; D – zalecenia oparte dotyczące dowodów poziomu 4 (opinia eksperta) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1, 2 lub 3;</p>

⁵ filgotynib – produkt leczniczy Jyseleca, w Europie nie jest zarejestrowany w leczeniu ZZSK (posiada rejestrację EMA w RZS, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SSR 2018 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Zastosowanie leczenia biologicznego w spondyloartropatii osiowej.</u> W wytycznych nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu. Według wytycznych obecnie badanych jest wiele cząsteczek, które mogą rozszerzyć możliwości terapeutyczne w spondyloartropatii osiowej. W przypadku leków drobnocząsteczkowych i terapii celowanych opublikowano m. in. wstępne dane dla tofacytynibu (doustnego inhibitora kinazy janusowej). Poziom dowodów i siła rekomendacji: A – Wytyczne oparte na dowodach poziomu 1; B – Wytyczne oparte na dowodach poziomu 2 lub 3 stopnia; C – wytyczne oparte na dowodach poziomu 4; D – wytyczne oparte na dowodach poziomu 5;</p>
<p>ASAS-EULAR 2016 * <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej</u> W zaleceniach nie odniesiono się do stosowania upadacytynibu ani innych inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynibu i baricytynibu). <i>Zalecenia te dotyczą zarówno pacjentów z radiograficzną postacią osiowej spondyloartropatii (axSpA – ZZSK), jak i wszystkich pacjentów z axSpA, niezależnie od obecności radiograficznych cech stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych. Rekomendacje uwzględniają też nową klasę leków biologicznych, czyli leki hamujące szlak interleukiny 17 (IL-17), jako wskazanych do stosowania w postaci radiograficznej axSpA.</i> <i>W 13 rekomendacjach zawarto różne aspekty związane z leczeniem i jego monitorowaniem. Uznano m.in., że sulfasalazyna jest zalecana w przypadku zajęcia stawów obwodowych w przebiegu SPA, a do preferowanych leków biologicznych nadal należą inhibitory czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor – TNF) z możliwym stosowaniem kolejnego leku z tej grupy po nieskuteczności pierwszego leku anty-TNF, jak również możliwe jest stosowanie anty-IL-17. Zwrócono też uwagę na znaczenie zwiększonego stężenia CRP i występowania aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych (w badaniu MRI) jako predysponujące do większej skuteczności terapii biologicznych.</i> <i>Wszystkie leki anty-TNF, z wyjątkiem infliksymabu, zostały zatwierdzone do leczenia chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK; zmiany potwierdzone badaniem radiologicznym) oraz chorych z nieradiologiczną postacią axSpA. Jednak w tej drugiej grupie obowiązkowa jest obecność zwiększonego stężenia CRP lub stwierdzenie zapalenia MRI. W przypadku osiągnięcia remisji, a także w celu jej utrzymania oraz uniknięcia nawrotów, możliwe jest stosowanie zmniejszonych dawek leku biologicznego.</i> Poziom dowodów: 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 autorytetów w danej dziedzinie; 5 – bd. Siła rekomendacji: 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.</p>

* tłumaczenie przytoczone za: Zalecenia i rekomendacje EULAR w 2016 roku, Reumatologia News 1/2017 vol. 2, <https://www.termedia.pl/Zalecenia-i-rekomendacje-EULAR-w-2016-roku,104,30063,1,0.html>

Skróty: ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society; ACR – American College of Rheumatology; APLAR – Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology; BSR - Brazilian Society of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SFR – French Rheumatology Society; SSR - Spanish Society of Rheumatology

MP Interna 2020

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie farmakologiczne

1. NSLPZ: leki pierwszego rzutu u chorych z bólem i sztywnością. Preferuje się stosowanie doraźne, w razie bólu. W razie długo utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuj w sposób ciągły (pamiętaj o działaniach niepożądanych). Preparaty i dawkowanie leków

2. Leki przeciwbólowe: paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol), gdy NSLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.

3. GKS: tylko miejscowo – dostawowo (w razie objawów aktywnego zapalenia ≤ 2 stawów obwodowych, w szczególnych sytuacjach do stawów krzyżowo-biodrowych pod kontrolą badań obrazowych) i/lub do tkanek okołostawowych (unikaj wstrzyknięć w okolicę ścięgna Achillesa, przyczepu ścięgna mięśnia czworogłowego uda i więzadła rzepki) oraz w leczeniu zmian ocznych.

4. LMPCh: (dawkowanie, przeciwwskazania, działania niepożądane LMPCh)

1) konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh) – nieskuteczne w osiowej postaci choroby; u chorych z zapaleniem stawów obwodowych rozważ sulfasalazynę (może zapobiegać nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej); odstaw, jeśli nie ma poprawy w ciągu 3 mies. Zastosowanie ksLMPCh, w tym sulfasalazyny i metotreksatu, sugeruje się u chorych na aktywne ZZSK z przeciwwskazaniami do inhibitorów TNF, którzy nie wykazują poprawy mimo ciągłego leczenia NSLPZ

2) biologiczne (bLMPCh) – inhibitory TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab) lub inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) → wskazane u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego; w przypadku nieskuteczności zamień na inny inhibitor TNF lub inhibitor IL-17; u chorych z towarzyszącym nieswoistym zapaleniem jelit lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej gałki ocznej zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymabem, adalimumabem, certolizumabem lub golimumabem), a nie etanerceptem; w razie niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF stosowanym po raz pierwszy sugeruje się podanie inhibitora IL-17 zamiast innego inhibitora TNF, a w dalszej kolejności tofacytynibu (inhibitor JAK) → niżej. Jeśli nieskuteczność inhibitora TNF wynika z niewłaściwego stosowania leku, lepiej podać inny lek z tej grupy

3) celowane syntetyczne (csLMPCh) – inhibitory kinaz janusowych (tofacytynib, baricytynib, **upadacytynib**); stosuj w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności.

Źródło: MP Interna - Zimmermann-Górska 2020

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane 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. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory TNF alfa, inhibitory IL-17	Leki z grupy NLPZ, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab
Technologia najtańsza	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory TNF alfa	Leki z grupy NLPZ
Technologia najskuteczniejsza	Brak odpowiedzi	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p><i>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jednak są skuteczne u około 30-40% chorych. Dotychczas stosowane leki w ramach obowiązującego programu lekowego B 36 tj. inhibitory TNF alfa i inhibitory IL-17 dają minimalną poprawę w ocenie ASDAS 20 u około 60% chorych zaś znaczącą poprawę w ocenie ASDAS 40 u 40% chorych co oznacza, że nadal około 20-30% chorych na ZZSK nie może być skutecznie leczone. W związku z tym niezwykle istotnym jest możliwość posiadania jak największej liczby leków o różnych mechanizmach działania pozwalających na osiągnięcie optymalnej poprawy i niskiej aktywności po stosowanym leczeniu. W Polsce aktualnie w programie lekowych jest zarejestrowanych około 14 - 16% chorych na ZZSK a aktywnie leczonych około 10 - 12% chorych co potwierdza nadal małą dostępność chorych</i></p> <p><i>W Polsce skuteczność leczenia NLPZ i leczenia biologicznego może być jeszcze mniejsza ze względu na bardzo duże opóźnienia diagnostyczne i włączanie jakiegokolwiek terapii przy zaawansowanych zmianach w układzie ruchu w przebiegu choroby. Jednocześnie wymagany do kwalifikacji do programu lekowego czas nieskutecznego stosowania niesteroidowych leków (NLPZ) jest dłuższy o 4 tygodnie w porównaniu do obowiązujących rekomendacji co jeszcze o 1 miesiąc wydłuża możliwości zastosowania skutecznej terapii. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami szybko działającymi stąd ich skuteczność lub brak powinna być oceniana po 2 a nie po 4 tygodniach każdego ze stosowanych leków.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Najtańsza dostępna terapia wg badań (Lancet 2017: 390: 73-84) jest skuteczna u około 35% pacjentów z ZZSK w pierwszych latach choroby, i spada do 12-15% u pacjentów z wieloletnim ZZSK. Leki biologiczne dostępne w terapii ZZSK mają podobną skuteczność – ASAS 40 osiągnęty u 40-50% osób leczonych. Brak jest badań head to head porównujących skuteczność poszczególnych leków biologicznych. • Ze względu na pierwotną i wtórną nieskuteczność aż 26% pacjentów zmienia lek z grupy anty TNF na inne leczenie (Arthritis Research Therapy 2019; 21:128). Po 5 latach 46% leczy się pierwszym lekiem – dane z rejestru szwedzkiego, brak danych z Polski. • Zmiana terapii związana jest: w 27% z działaniem niepożądanym, 20% z pierwotną nieskutecznością, 19% z wtórną nieskutecznością (dane z Arthritis Research Therapy 2019; 21:128). W Polsce do 2021 r. pacjenci głównie przerywali terapię z powodu zapisów programu (przerwanie terapii po 18 miesiącach leczenia).
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<p><i>Wprowadzenie obowiązkowych badań skrinigowych w kierunku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa bez urazu u wszystkich chorych do 45 roku życia zgłaszających się do lekarzy rodzinnych i innych specjalistów oraz wprowadzenie odrębnej szybkiej ścieżki diagnostycznej w ramach AOS i leczenia szpitalnego w reumatologii. Propagowanie wiedzy w populacji ogólnej na temat początkowych objawów ZZSK i sposobu diagnostyki i leczenia tej choroby, głównie w populacji osób młodych.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wiele cennych rozwiązań zostało wprowadzonych w 2021 r. • Zniesienie programów lekowych i wejście leków (przynajmniej części leków biologicznych) na listy refundacyjne – poprawiłoby to dostęp Pacjentów do leków, ograniczyłoby czasochłonną biurokrację, umożliwiło przede wszystkim równy dostęp pacjentów do leczenia (wyrównanie dostępu do leczenia osób mieszkających w małych miastach i na wsi). • Zwiększenie puli dostępnych leków w terapii.
<p>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p><i>Nie dostrzegam żadnych problemów.</i></p>	<p><i>Nie dostrzegam.</i></p>
<p>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p><i>Nie widzę.</i></p>	<p><i>Nie widzę.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Ze względu na szybkie działanie upadacytynibu lek ten może być stosowany u chorych z bardzo dużą aktywnością choroby z odczuwanym silnym bólem.</i></p> <p><i>Dodatkowo ze względu na krótki okres półtrwania korzyści ze stosowania tego leku mają młode osoby, które planują prokreację, kiedy nie trzeba odstawiać leku na długo przed prokreacją lub chorzy z zaplanowanym zabiegiem operacyjnym.</i></p> <p><i>Podobnie jak inne inhibitory JAK kinaz, ważna jest też droga podania leku i brak konieczności przechowywania w temperaturze lodówkowej, co u ludzi młodych, aktywnych życiowo o zawodowo, w tym dużo podróżujących służbowo jest wygodniejszą formą terapii od leków biologicznych. Dodatkowo upadacytynib cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do tofacytynibu i barycytynibu.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy antyTNF i antyIL17 • Pacjenci z nietolerancją/ nadwrażliwością na leki z grupy antyTNF i antyIL17 • Pacjenci preferujący leki doustne • Osoby w współistniejącą chorobą zapalną jelit • Pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniastych
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Chorzy z wywiadem choroby zakrzepowo-zatorowej, dużym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej lub aktualnie z chorobą zakrzepowo-zatorową, chorzy z aktywnym zakażeniem Herpes zoster.</i></p>	<p><i>Osoby z przeciwwskazaniami do leczenia (wg ChPL):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z nadwrażliwością na lek • Osoby z czynną gruźlicą oraz nawracającymi infekcjami (np., populacja z nawracającymi infekcjami herpes zoster) • Osoby z ciężkimi zaburzeniami wątroby • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią • Osoby ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (lek nie jest bezwzględnie przeciwwskazany ale należy szacować ryzyko).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2021.44), leczenie ZZSK obecnie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, obejmującym następujące substancje czynne: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab, sekukinumab.

Szczegółowe dane dotyczące refundacji poszczególnych produktów leczniczych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1050.1, blokery TNF - adalimumab							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	400,33	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	1601,32	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	1601,32	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	4803,96	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	4803,96	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	1601,32	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	1601,32	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	1601,32	bezpłatny	0
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	bezpłatny	0
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1525,07	1601,32	1601,32	bezpłatny	0/
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1525,07	1601,32	1601,32	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	1944,00	2041,20	1601,32	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	1944,00	2041,20	1601,32	bezpłatny	0
1104.0, certolizumab pegol							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	3018,06	3168,96	3168,96	bezpłatny	0
1050.2, blokery TNF - etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	08809593170983	1137,24	1194,10	1077,30	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2154,60	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2154,60	bezpłatny	0
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	1077,30	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2154,60	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2154,60	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1050.4, blokery TNF - golimumab							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny	0
1050.3, blokery TNF - infliksimab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	782,46	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	782,46	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	782,46	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	745,20	782,46	782,46	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	782,46	bezpłatny	0
1180.0, sekukinumab							
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4464,99	4688,24	4688,24	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparator główny: sekukinumab</p> <p>Komparatory dodatkowe: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab</p>	<p><i>Lek RinvoqTM ma być finansowany w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45). W związku z tym jako komparatory dla leku RinvoqTM w populacji chorych na ZZSK należy wskazać wszystkie leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.36, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Jako główny komparator dla UPA wskazano sekukinumab gdyż podobnie jak UPA należy on do nowej klasy leków. Sekukinumab należy do grupy inhibitorów interleukiny zaś UPA do grupy inhibitorów kinaz janusowych. Pozostałe leki należą do grupy inhibitorów TNF, dlatego też uznano że stanowią one komparatory techniczne a najbardziej uzasadnione wydaje się być odnoszenie do siebie wyników dla nowych grup leków (APD. s. 55)</i></p>	<p>Wybór komparatorów uznano za prawidłowy</p>

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 wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Rinvoq (upadacytyrib, UPA) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Z uwagi na wnioskowaną refundację w istniejącym programie lekowym B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, ocenę przeprowadzono w porównaniu z substancjami czynnymi finansowanymi w ww. programie. Za komparatory dla UPA przyjęto więc:

- inhibitory TNF: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab-pegol (CER), golimumab (GOL) oraz
- inhibitor IL-17: sekukinumab (SEK).

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią ZZSK, spełniający wszystkie poniższe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.36: a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroillitis w badaniu rentgenowskim (RTG), b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Kryteria włączenia do przeglądu odpowiadają kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	Upadacytyrib w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL (tj. w dawce 15 mg raz na dobę)	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	ADA, ETA, INF, CER, GOL, SEK w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	Niezgodne z założonymi.	Za komparatory uznano wszystkie substancje czynne finansowane w programie lekowym B.36. Wnioskodawca przedstawił sekukinumab jako komparator główny, a pozostałe komparatory – jako techniczne. Zdaniem AOTMiT nie istnieją przesłanki uzasadniające wyróżnienie któregokolwiek komparatora jako głównego, zwłaszcza w obliczu braku ustalonej sekwencji stosowania leków w programie B.36.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><i>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); – ocena sprawności (np. BASFI); – ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI); – jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); – aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); – objawy choroby (np. ból); – zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC); – profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	<p><i>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</i></p>	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> – Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). – Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) – Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) – Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) – Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. <p><i>Abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla kluczowych punktów końcowych.</i></p>	<p><i>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</i></p>	Brak uwag.
Inne kryteria	<p><i>Publikacje w językach: polskim i angielskim</i></p>	<p><i>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</i></p>	Brak uwag.

ADA – adalimumab; **ETA** – etanercept; **INF** – infliksymab; **CER** – certolizumab-pegol; **GOL** – golimumab; **SEK** – sekukinumab; **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego; **RTG** – badanie rentgenowskie; **ZZSK** – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; **ASAS** – Assessment of SpondyloArthritis international Society; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; **ASQoL** – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **BASFI** – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; **CRP** – białko C-reaktywne; **MRI** – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

W związku z nieodnalezieniem badań porównujących bezpośrednio UPA z żadnym założonym komparatorem, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie badań potrzebnych do skonstruowania porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej, NMA). Kryteria selekcji badań w dodatkowym przeglądzie odpowiadały pod względem kluczowych parametrów kryteriom selekcji podsumowanym powyżej. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdz. 4 AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w porównaniu bezpośrednim podano 9 marca 2021 r., a dla badań na potrzeby NMA – 3 lutego 2021 r. Ponadto wnioskodawca przeszukał strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO Uppsala Monitoring Center) i rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 14.06.2021 r. Odnaleziono dodatkowo dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitorów JAK (Olivera 2020, Yates 2020). Obwie publikacje włączono do rozszerzonej analizy bezpieczeństwa i opisano w rozdziale 4.2.2. AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

Nie odnaleziono badań porównujących upadacytynib z aktywnym komparatorem. Jedynym odnalezionym badaniem dla UPA w ZZSK było badanie SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019), w którym dokonano porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem placebo.

Uzupełniająco wykorzystano dodatkowe dane do badania SELECT-AXIS I opisane w raporcie EMA 2020 (wyniki dla przedłużonej fazy badania w 64-tygodniowym okresie obserwacji) oraz w abstraktach: van der Heijde 2019a, Kiltz 2020, Deodhar 2020a.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wnioski z przeglądu systematycznego Lee 2020, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK u chorych na ZZSK. Biorąc pod uwagę, że jedynym badaniem dla UPA włączonym do przeglądu Lee 2020 było RCT SELECT-AXIS I opisane w publikacji van der Heijde 2019, w AWA odstąpiono od jego omawiania. Wnioski z przeglądu oraz jego ocena są dostępne w rozdziałach 14.5 i 14.6 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa (NMA)

Zidentyfikowano 15 badań RCT dla komparatorów, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu i pozwoliły na skonstruowanie porównania pośredniego z upadacytynibem:

- dla adalimumabu: ATLAS (van der Heijde 2006b), DANISH (Pedersen 2016), COAST-V (van der Heijde 2018a);
- dla certolizumabu-pegol: RAPID-axSpA (Landewé 2014);
- dla etanerceptu: Barkham 2010, van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, SPINE (Dougados 2011), Gorman 2002;
- dla golimumabu: GO-RAISE (Inman 2008, van der Heijde 2014);
- dla infliksymabu: Braun 2002, ASSERT (van der Heijde 2005);
- dla sekukinumabu: MEASURE 2 (Baeten 2015, Marzo-Ortega 2017, Braun 2015), MEASURE 4 (Kivitz 2018).

Charakterystyka badań włączonych do NMA znajduje się w rozdziale 4.6.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania SELECT-AXIS I, stanowiącego podstawowe źródło danych o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania upadacytynibu u chorych na ZZSK. Szczegółowa charakterystyka badania jest dostępna w rozdz. 14.7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SELECT-AXIS I van der Heijde 2019 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie (wnioskodawca)	Badanie randomizowane 2/3 fazy, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe. <u>Testowana hipoteza:</u> <i>Superiority</i> <u>Interwencja:</u> Ramię UPA: 15 mg p.o. 1x/dobę przez 14 tyg. Ramię PLC: odpowiednio przygotowany preparat placebo 1x/dobę przez 14 tyg. Po 14 tyg. chorzy z obu grup mogli dołączyć do otwartej fazy badania (UPA 15 mg 1x/dobę). <u>Leczenie wspomagające:</u> Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej odpowiedzi ASAS 20	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż.; - rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; - aktywna choroba na początku badania, definiowana jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców ≥ 4 w 10-stopniowej skali NRS; - niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ; Dozwolone było stosowanie ksLMPCh (m. in. SLS, LEF, MTX, HCH) w stałej dawce przez ≥ 28 dni przed wizytą początkową lub doustnych GKS, leków przeciwbólowych i NLPZ stosowanych w stabilnej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem leczenia.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Uzyskanie odpowiedzi ASAS40 po 14 tyg. leczenia <u>Pozostałe (wybrane):</u> - aktywność choroby wg ASDAS; - uzyskanie częściowej odpowiedzi wg ASAS; - wynik BASDAI; - wynik BASFI; - wynik BASMI; - wynik SPARCC MRI; - ocena aktywności choroby wg chorego; - ocena nasilenia bólu pleców;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>podczas dwóch kolejnych wizyt, od tygodnia 16. mieli możliwość dodania lub zmiany dawek NLPZ, paracetamolu, słabych leków opioidowych i/lub zmodyfikowania dawki MTX lub SLS w 20. tygodniu bądź później (po przeprowadzeniu oceny).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 14 tygodni (porównawczy) 90 tygodni (wszyscy badani przeszli do ramienia UPA) 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – stosowanie JAKi w wywiadzie; – stosowanie jakiejkolwiek terapii biologicznej potencjalnie wpływającej na spondyloartropatię w wywiadzie; – występowanie objawów pozastawowych (tj. łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka lub choroby zapalnej jelit) u chorych niestabilnych klinicznie przez co najmniej 30 dni przed przystąpieniem do badania; – całkowite zeszczywnienie kręgosłupa w wywiadzie; – rozpoznane zapalenie stawów o innej etiologii niż osiowe SpA lub jakiegokolwiek zapalenie stawów z rozpoznane przed ukończeniem 17 r.ż.; <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>UPA: N=93*, PLC: N=94*</p>	<ul style="list-style-type: none"> – ocena produktywności i aktywności wg kwestionariusza WPAI; – ocena jakości życia wg ASQoL.

*Z ramienia upadacetynybu utracono 4 osoby: po 2 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu. W ramieniu placebo utracono 5 badanych osób: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 z powodu wycofania zgody i utraty z obserwacji. W trakcie fazy przedłużonej, do 64. tygodnia utracono z obserwacji kolejne 18 osób. Głównym powodem był brak skuteczności (10 osób, 56%).

UPA – upadacetynyb; **PLC** – placebo; **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **SLS** – sulfasalazyna; **LEF** – leflunomid; **MTX** – metotreksat; **HCH** – hydroksychlorochina; **ksLMPCh** – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; **ASAS** – *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; **ASDAS** – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; **ASQoL** – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; **BASDAI** – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; **BASFI** – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; **BASMI** – *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; **MRI** – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; **SPARCC** – *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*; **WPAI** – *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; **ZZSK** – zeszczywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Poniżej zamieszczono opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL. Opisy pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy (Tabele: 3. i 11.).

Tabela 13. Skale, kwestionariusze i wskaźniki wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS	<p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres 0–10 NRS) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego, punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności oraz punktacja zapalenia, bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p> <p>W badaniu oceniano także częstość występowania częściowej remisji wg ASAS. Częściową remisję definiowano jako całkowity wynik ≤ 2 jednostki dla każdej z 4 domen zidentyfikowanych powyżej.</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [APD Rinvoq].</p>
ASAS-HI	<p>Wskaźnik zdrowia ASAS-HI składa się z 17 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne, czyli aspekty zdrowia ważne dla chorych na axSpA. Każda pozycja składa się z pytania z binarną odpowiedzią „zgadzam się” (wartość 1) lub „nie zgadzam się” (wartość 0), co daje łączny wynik od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (słabe zdrowie).</p>	<p>Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach.</p>
ASDAS	<p>Skala ASDAS jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w ZZSK składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców, ogólna ocena chorego, ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP [mg/l].</p> <p>Zgodnie z konsensem ASAS zdefiniowano 4 stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS $< 1,3$ definiuje chorobę nieaktywną; • $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ definiuje niską aktywność choroby; • $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ definiuje wysoką aktywność choroby; • ASDAS $> 3,5$ definiuje bardzo wysoką aktywność choroby. 	<p>Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
BASDAI	<i>BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniętych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie). W przypadku pytania nr 6 zakres odpowiedzi wynosi od 0 (0 godzin) do 10 (2 lub więcej godzin)</i> <i>BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.</i>	<i>Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę.</i>	<i>Najmniejsza istotna zmiana (MCID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [APD Rinvoq].</i>
BASFI	<i>Wskaźnik BASFI składa się z 10 pozycji oceniających podstawowe czynności funkcjonalne, które są zgłaszana przez chorego np. ubieranie się, schylanie się, sięganie, obracanie i wchodzenie po schodach. Odpowiedzi na każde pytanie wyrażone są w skali NRS w zakresie od 0 (łatwo) do 10 (niemożliwe).</i> <i>Ostateczny wynik BASFI jest obliczany jako średnia odpowiedzi na 10 poszczególnych pozycji.</i>	<i>Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</i>	<i>Minimalna istotna różnica (MCID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [APD Rinvoq].</i>
BASMI	<i>Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości [APD Rinvoq]. Średni wynik z 5 ocen daje liniowy wynik BASMI.</i>	<i>Im niższy wynik w skali BASMI tym większa ruchomość kręgosłupa..</i>	<i>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</i>
ASQoL	<i>W badaniu oceniano zmianę wyniku względem wartości początkowych.</i> <i>ASQoL to specyficzny kwestionariusz który służy do oceny jakości życia w ZZSK. Składa się z 18 pytań i ocenia m.in. zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności, funkcjonowanie emocjonalne, ból, zmęczenie i problemy ze snem. Ocena mieści się w zakresie od 1 (potwierdzenie trudności) do 0. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 18.</i>	<i>Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia i mniejszą skuteczność leczenia.</i>	<i>MCID dla poprawy definiowana jest jako obniżenie wyniku o co najmniej 2 pkt a MCID dla pogorszenia jest definiowana jako wzrost o 1 pkt [Richard 2018]</i>
MASES	<i>Służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w ZZSK. Ocenia się obecność lub brak zapalenia przyczepów ścięgniętych w 13 różnych miejscach, odnotowując odpowiedzi chorych. Następujące lokalizacje po lewej i prawej stronie są oceniane pod kątem obecności (1) lub braku (0) zapalenia przyczepów ścięgniętych..</i>	<i>Zmniejszenie wyniku MASES jest uważane za poprawę.</i>	<i>Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</i>
MRI SPARCC	<i>Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Maksymalny wynik całkowity wynosi 108, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego.</i>	<i>Im wyższe wyniki MRI SPARCC tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</i> <i>Im wyższa częstość występowania obrzęku szpiku kostnego tym wyższe nasilenie choroby.</i>	<i>MCID ustalono na poziomie 5,0 jednostek [APD Rinvoq].</i>
WPAI	<i>Raportowany przez chorych kwestionariusz służący do oceny prezentyzmu, absencji, ogólnej utraty wydajności pracy i upośledzenia codziennej aktywności. Oceniano na skali 0 do 100.</i>	<i>Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności w pracy.</i>	<i>W literaturze nie zidentyfikowano MCID [APD Rinvoq].</i>

ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; **ASAS-HI** – Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; **ASQoL** – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **BASFI** – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; **BASMI** – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; **hs-CRP** – białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości; **MASES** – Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; **MCID** – minimalna istotna klinicznie różnica; **MRI** – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; **NRS** – skala numeryczna; **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; **WPAI** – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; **ZZSK** – zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa

W kolejnej tabeli przedstawiono opinie ekspertów przesłane na potrzeby niniejszego opracowania w zakresie istotności klinicznej punktów końcowych oraz opinie dotyczące wielkości zmian w wynikach przeprowadzanych badań, które są uznawane za odczuwalne przez pacjentów.

Tabela 14. Istotne klinicznie punkty końcowe i minimalna różnica odczuwana przez chorego – opinie ekspertów

Ekspert	Prof. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	Poprawa w zakresie BASDAI o ≥ 2 jednostki lub ASDAS o ≥ 1 po 3 miesiącach terapii oraz uzyskanie niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii (BASDAI < 3 lub ASDAS $< 1,3$) w stosunku do wartości sprzed leczenia.	1) Odpowiedź ASAS40 2) Poprawa ASDAS $\geq 1,1$ 3) BASDAI $> 50\%$
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Minimum 50% zmniejszenie bólu odczuwanego przez pacjenta wg skali VAS w stosunku do wartości sprzed leczenia.	MDII dla wskaźnika BASDAI 0,7; dla wskaźnika BASFI 0,4

ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS – wizualna skala analogowa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania RCT SELECT-AXIS I za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację i nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny. Szczegółowe wyniki wraz z opisem znajdują się w rozdz. 3.8. AKL wnioskodawcy, a podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. RCT SELECT-AXIS I – ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Domena	Ryzyko błędu
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL):

Badanie SELECT-AXIS I

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących upadacytynib z adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i sekukinumabem.
- Dla UPA w leczeniu ZZSK odnaleziono tylko 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne. W związku z tym liczebność populacji stosującej UPA i objętej obserwacją jest umiarkowana.

Komentarz AOTMiT: w 14-tygodniowej fazie porównawczej badania SELECT-AXIS, w ramieniu otrzymującym leczenie upadacytynibem uczestniczyło 89 osób (4 chorych z 93 włączonych do grupy UPA utracono z obserwacji). Biorąc pod uwagę tak niewielką liczebność populacji, dla której dostępne są dane o skuteczności i bezpieczeństwie UPA w ZZSK, analitycy AOTMiT zalecają ostrożne wnioskowanie.

- W badaniu SELECT-AXIS I ocenę w ramach fazy randomizowanej prowadzono maksymalnie po 14 tygodniach leczenia. Zgodnie z ChPL Rinvoq odpowiedź kliniczna powinna wystąpić w czasie do 16 tygodni.
- Populacja chorych uczestnicząca w badaniu SELECT-AXIS I jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.36.

Komentarz AOTMiT: Największą niezgodność populacji włączonej do badania SELECT-AXIS I z populacją wnioskowaną zidentyfikowano w zakresie wcześniejszego przyjmowania leków biologicznych. Jednym z kryteriów wykluczenia z badania SELECT-AXIS I jest stosowanie jakiegokolwiek terapii biologicznej potencjalnie wpływającej na spondyloartropatię w wywiadzie,

natomiast treść wnioskowanego programu dopuszcza stosowanie inhibitorów TNF, inhibitora IL-17 i inhibitora JAK w dowolnej sekwencji. Oznacza to, że w programie lekowym możliwe będzie podanie UPA po inhibitorze TNF bądź IL-17, przeciwnie niż w badaniu SELECT-AXIS I.

Ponadto odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opisane w rozdz. 3.4.1 AWA zalecają stosowanie inhibitora JAK w razie nieskuteczności lub nietolerancji inhibitora TNF. Jak wynika z opinii eksperckiej nadesłanej przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, prof. Brygidę Kwiatkowską, w praktyce *większość pacjentów będzie ten lek stosować po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa, mniej po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i IL-17, które były nieskuteczne i wyczerpały się możliwości terapeutyczne a choroba jest aktywna*. Opinię tę podziela Konsultant Wojewódzki, prof. Joanna Makowska, zdaniem której inhibitory JAK powinny być traktowane jako leczenie II rzutu po niepowodzeniu lub nietolerancji inhibitorów TNF i IL-17.

Kryteria selekcji do badania SELECT-AXIS I dopuszczały także wcześniejsze stosowanie klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh). Tymczasem wnioskowany program lekowy pozwala na rozpoczęcie terapii UPA bezpośrednio po niepowodzeniu NLPZ. Z uwagi na brak danych o odsetku pacjentów stosujących ksLMPCh przed randomizacją, nie jest możliwe określenie w jakim stopniu wyniki badania odpowiadają grupie pacjentów potencjalnie leczonych zgodnie z sekwencją: NLPZ → UPA.

W świetle powyższych informacji Agencja uznaje, że opisane badanie nie dostarcza dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo UPA dla części wnioskowanej populacji. Stanowi to poważne ograniczenie zarówno badania jak i całej AKL wnioskodawcy.

- *Część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc.*
- *Dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badania SELECT-AXIS I a danymi przedstawionymi np. w dokumencie EMA 2020. Przyczyna rozbieżności jest nieznana.*

Badania włączone do metaanalizy sieciowej wnioskodawcy

- *Populacja badana w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności) i jest ona szersza niż wnioskowana (m.in. w zakresie wcześniej terapii NLPZ) W żadnym z włączonych badań, definicja aktywnej postaci choroby nie jest w pełni identyczna (spełnienie wszystkich 3 kryteriów) z określoną we wnioskowanym Programie lekowym B.36.*
- *Włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania.*
- *Stwierdzono brak homogeniczności w zakresie czasu trwania fazy kontrolowanej placebo badania SELECT-AXIS I oraz badań dla komparatorów.*
- *Jednym ze źródeł heterogeniczności badania SELECT-AXIS I oraz badań dla komparatorów w zakresie charakterystyki populacji było wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF. W badaniach RAPID-axSpA, MEASURE 2 i MEASURE 4 włączono chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF, natomiast w pozostałych badaniach stosowanie leków z tej grupy stanowiło kryterium wykluczenia.*

Komentarz AOTMiT: Warto przypomnieć, że zastosowanie po niepowodzeniu lub nietolerancji inhibitora TNF to prawdopodobny scenariusz kliniczny dla upadacynybu, dla którego umiejscowienie w ścieżce terapeutycznej jest nieokreślone przez wnioskowany program lekowy. Trudno zatem stwierdzić, w jakim stopniu warunki prowadzenia badań włączonych do NMA odpowiadają potencjalnym okolicznościom stosowanie UPA.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL):

- *Zależnie od punktu końcowego, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ZZSK.*
- *Nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników NMA dla porównawczej oceny jakości życia dla UPA względem komparatorów.*

- Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności UPA i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 12-16 tygodni ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji.

Komentarz AOTMiT: Brak danych o porównawczej skuteczności w okresie dłuższym niż 16 tygodni stanowi poważne ograniczenie analizy. Obszerniejszy komentarz przedstawiono w rozdz. 4.3. AWA.

- W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa).

Dodatkowe ograniczenia i komentarz AOTMiT:

Poważnym ograniczeniem analizy jest brak danych o bezpieczeństwie w porównaniu z jakąkolwiek aktywną terapią w ZZSK. Jedyne opisane dotąd porównanie odnosi się do placebo, co sprawia że znaczenie praktyczne tych danych jest niepewne.

Jednocześnie przedstawione przez wnioskodawcę zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych i danych z pojedynczych ramion badań nie może stanowić podstawy do wnioskowania w przedmiotowym zakresie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych, które zostały wskazane w formularzach eksperckich nadesłanych do AOTMiT. Wyniki istotne statystycznie (IS) zostały wyróżnione pogrubioną czcionką. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych znajdują się w rozdziałach 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie: upadacetynib vs placebo (UPA vs PLC) na podstawie badania SELECT-AXIS I

Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SELECT-AXIS I było osiągnięcie odpowiedzi ASAS 40. W zakresie tego punktu końcowego wykazano IS przewagę upadacetynibu nad placebo: szansa uzyskania odpowiedzi ASAS40 w populacji *per protocol* była 3,5-krotnie wyższa w grupie UPA niż w grupie PLC, a w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) była wyższa 3,1 razy u stosujących UPA. Odsetki pacjentów, którzy uzyskali założoną odpowiedź na leczenie wynosiły 56% i 27% odpowiednio dla UPA i PLC w populacji *per protocol* oraz 52% vs 26% (UPA vs PLC) w populacji ITT.

W ramach odpowiedzi ASAS oceniono także częstość występowania odpowiedzi ASAS 20 i częściowej remisji choroby zgodnej z kryteriami ASAS (ASAS-PR). Stwierdzono znamienne wyższą szansę na osiągnięcie obu punktów końcowych w ramieniu UPA. Szansa uzyskania odpowiedzi ASAS 20 była 2,6 razy większa niż w ramieniu placebo, a szansa uzyskania ASAS-PR była ponad 20-krotnie wyższa względem PLC.

Szczegółowe dotyczące odpowiedzi zgodnej z kryteriami ASAS zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. UPA vs PLC – odpowiedź ASAS w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019)

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	p
			n (%)	N	n (%)	N				
ASAS 40	14 tyg.	<i>Per protocol</i>	46 (56,1)*	82	23 (26,7)*	86	3,50 (1,83; 6,68)	0,29 (0,15; 0,44)	4 (3; 7)	p=0,0001
		ITT	48 (51,6)	93	24 (25,5)	94	3,11 (1,68; 5,76)	0,26 (0,13; 0,40)	4 (3; 8)	p=0,0003

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	P
			n (%)	N	n (%)	N				
ASAS 20			60 (64,5)	93	38 (40,4)	94	2,68 (1,48; 4,84)	0,24 (0,10; 0,38)	5 (3; 10)	p=0,0010
ASAS-PR			18 (19,4)	93	1 (1,1)	94	22,32 (2,91; 171,06)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	p<0,0001

* liczba *n* w populacji *per protocol* obliczona przez wnioskodawcę na podstawie danych dostępnych w publikacji

ASAS – odpowiedź wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **Obs.** – okres obserwacji; **PR** – częściowa remisja; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacetynyb

Włączona do AKL wnioskodawcy publikacja EMA 2020 uwzględnia wyniki analizy *post-hoc* do badania SELECT-AXIS I. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę w podgrupach według czterech kryteriów: czasu trwania objawów, zapalenia przyczepów ścięgniastych w wywiadzie, równoczesnego stosowania ksLPMCh i wyjściowej wartości BASDAI na początku badania. Czynniki, których wpływ na wynik porównania skuteczności był największy były: wyjściowa wartość BASDAI <6,7 (UPA vs PLC: OR=5,26; 95% CI: 2,02; 13,66) i nieobecność zapalenia przyczepów ścięgniastych (UPA vs PLC: OR=4,31; 95% CI: 1,62; 11,46). Wyniki całej analizy *post-hoc* są dostępne w 6.1.1. AKL wnioskodawcy.

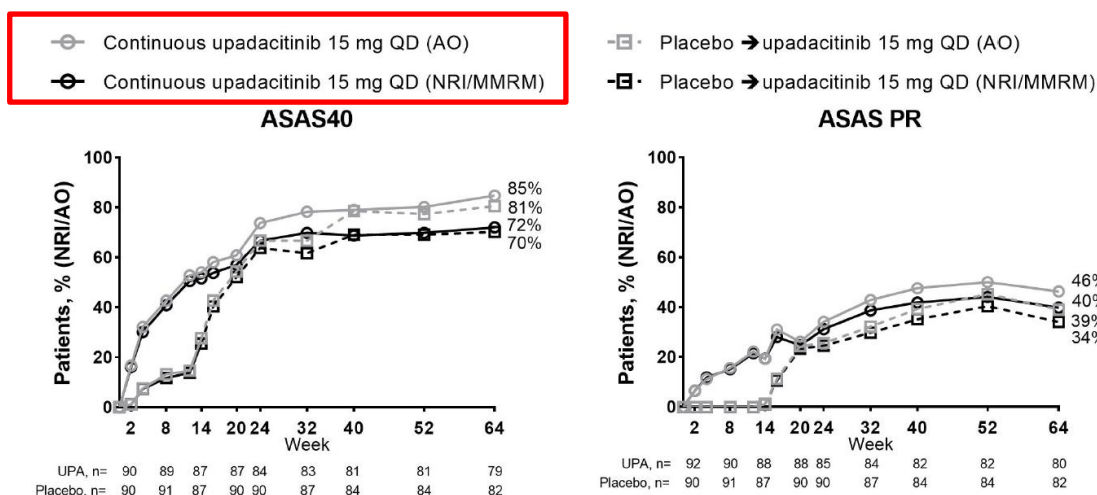
W następnym tabeli zestawiono odsetki pacjentów otrzymujących UPA, u których wystąpiła odpowiedź ASAS 40 i ASAS-PR w 64-tygodniowym okresie obserwacji. Wyniki pochodzą wyłącznie z grupy pacjentów, którzy zostali otrzymywali UPA i kontynuowali leczenie w otwartej fazie badania po 14 tygodniach fazy porównawczej.

Odpowiedź ASAS 40 po 64 tygodniach osiągnęło 85% badanych, a ASAS-PR od 40% do 46%, w zależności od przyjętych założeń. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej i na następnym rysunku. Dane dla ASAS 20 nie były dostępne w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 17. UPA – odpowiedź ASAS w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)

Punkt końcowy	Obs.	UPA		Uwagi
		n (%)	N	
ASAS 40	64 tyg.	67 (84,8)	79	–
ASAS-PR		37 (46,3)	80	dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji
		37 (39,8)	93	dane uzupełnione statystycznie; przypadki utraty z obserwacji i braku odpowiedzi na leczenie uznano zbiorczo za brak odpowiedzi

ASAS – odpowiedź wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; **Obs.** – okres obserwacji; **PR** – częściowa remisja; **UPA** – upadacetynyb



Rysunek 1. Odpowiedź ASAS 40 i ASAS-PR w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)

Skróty: AO – *as observed* (dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji); NRI – *non-responder imputation* (metoda analizy z podstawieniem danych dla chorych bez odpowiedzi); MMRM – *mixed-effect model repeated measures* (model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami)

Odpowiedź na leczenie w skali ASDAS

Porównując aktywność choroby w skali ASDAS na początku badania i po 14 tygodniach leczenia, stwierdzono IS większe obniżenie wyniku w grupie UPA niż w grupie PLC. Średnio zaobserwowano zmniejszenie wyniku o 1,45 pkt u pacjentów leczonych UPA i o 0,54 pkt u pacjentów, którym podawano placebo. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 18. UPA vs PLC – zmiana wyniku ASDAS względem wartości początkowych w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019)

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		MD (95% CI)	P
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana ASDAS	14 tyg.	ITT	-1,45 (0,79)*	84	-0,54 (0,79)*	84	-0,91 (-1,15; -0,67)	p<0,0001

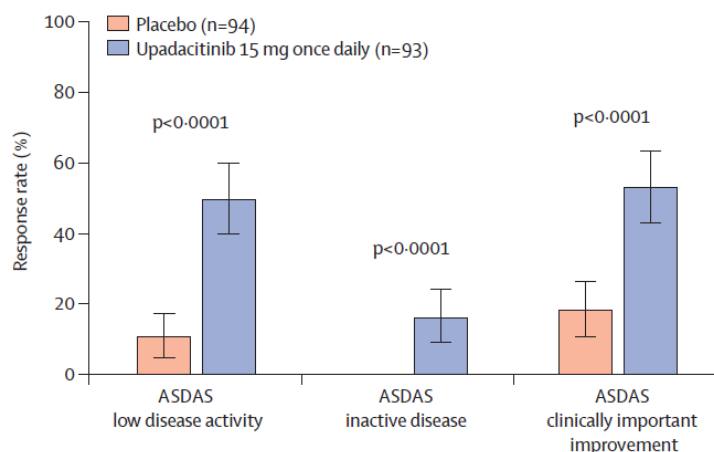
* odchylenie standardowe na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **Obs.** – okres obserwacji; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacetynyb

Średnia różnica w ramieniu UPA przekroczyła wartość 1,1 pkt, którą uznaje się za najmniejszą istotną klinicznie (IK). Poprawa oceny w skali ASDAS, przekraczająca najmniejszą różnicę istotną klinicznie wystąpiła u 53% (49 chorych) stosujących UPA i 18% (17 chorych) stosujących PLC. Szansa na uzyskanie IK poprawy wyrażonej ASDAS była ponad 5-krotnie wyższa w ramieniu UPA vs PLC (OR=5,04, 95% CI: 2,60; 9,80).

Po 14 tygodniach leczenia, nieaktywną chorobę wyrażoną wynikiem ASDAS <1,3 pkt stwierdzono u 16% (15 osób) w ramieniu UPA. W ramieniu placebo nie raportowano żadnego przypadku nieaktywnej choroby według ASDAS. W tym samym czasie niską aktywność choroby rozumianą jako ASDAS <2,1 pkt zaobserwowano u 50% (46 osób) w grupie UPA i 11% (10 osób) w grupie PLC. Różnice w obu powyższych punktach końcowych były istotne statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła IK poprawa wg ASDAS, nieaktywna choroba wg ASDAS i niska aktywność choroby wg ASDAS po 14 tygodniach terapii zostały zilustrowane na Rysunku 3.



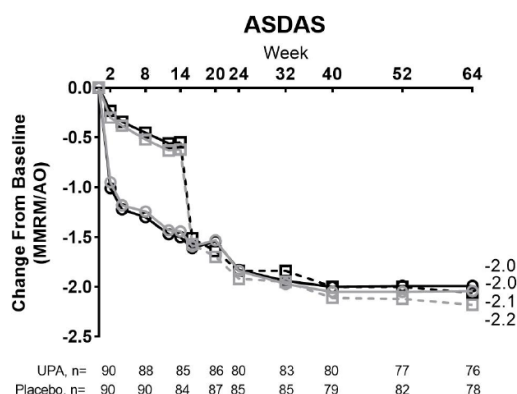
Rysunek 2. UPA vs PLC – częstość występowania odpowiedzi ASDAS w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019)

W 64-tygodniowym okresie obserwacji stwierdzono średnie obniżenie wyniku ASDAS o nie mniej niż 2,0 pkt względem wartości początkowych (tabela i rysunek poniżej), jednak z uwagi na brak informacji o odchyleniu standardowym wnioskowanie na podstawie tych wyników powinno być ograniczone.

Tabela 19. UPA – zmiana wyniku ASDAS względem wartości początkowych w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)

Punkt końcowy	Obs.	UPA		Uwagi
		LSM (SD)	N	
Zmiana ASDAS	64 tyg.	-2,1 (bd.)	76	dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji
		-2,0 (bd.)	93	dane uzupełnione statystycznie; przypadki utraty z obserwacji i braku odpowiedzi na leczenie uznano zbiorczo za brak odpowiedzi

ASDAS – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; **Obs.** – okres obserwacji; **UPA** – upadacytyn b; **bd.** – brak danych

**Rysunek 3. Odpowiedź ASDAS w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)**

Skróty: AO – *as observed* (dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji); NRI – *non-responder imputation* (metoda analizy z podstawieniem danych dla chorych bez odpowiedzi); MMRM – *mixed-effect model repeated measures* (model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami)

Odpowiedź na leczenie w skali BASDAI

Szansa na uzyskanie co najmniej 50-procentowej poprawy wyniku w skali BASDAI (osiągnięcie punktu BASDAI 50) w 14-tygodniowym okresie obserwacji była IS wyższa dla chorych stosujących UPA w porównaniu z placebo (OR=2,70; 95% CI: 1,44; 5,05). Odsetki osób, które osiągnęły wskazany punkt końcowy w ramionach badania wynosiły 45% (UPA) i 23% (PLC). Szczegóły zawiera następująca tabela.

Tabela 20. UPA vs PLC – częstość występowania odpowiedzi BASDAI 50 w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019)

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	p
			n (%)	N	n (%)	N				
BASDAI 50	14 tyg.	ITT	42 (45,2)	93	22 (23,4)	94	2,70 (1,44; 5,05)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	p=0,0016

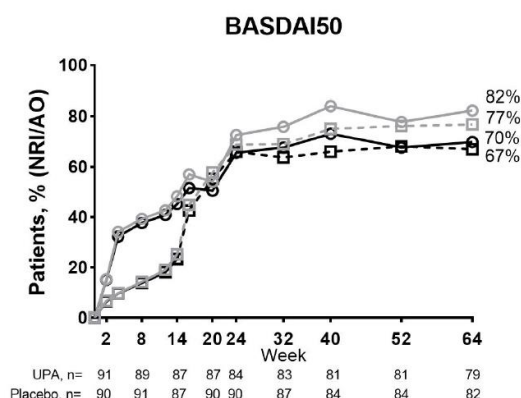
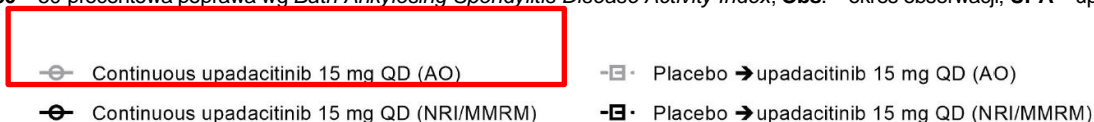
BASDAI 50 – 50-procentowa poprawa wg *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **Obs.** – okres obserwacji; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacytynib

Po 64 tygodniach obserwacji odsetki badanych, którzy osiągnęli odpowiedź BASDAI 50 wynosił od 70% do 82%, w zależności od metody analizy i raportowania. Wyniki są widoczne poniżej.

Tabela 21. UPA – częstość występowania odpowiedzi BASDAI 50 w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)

Punkt końcowy	Obs.	UPA		Uwagi
		n (%)	N	
BASDAI 50	64 tyg.	65 (82,3)	79	dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji
		65 (69,9)	93	dane uzupełnione statystycznie; przypadki utraty z obserwacji i braku odpowiedzi na leczenie uznano zbiorczo za brak odpowiedzi

BASDAI 50 – 50-procentowa poprawa wg Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Obs. – okres obserwacji; UPA – upadacytyn b



Rysunek 4. Odpowiedź BASDAI 50 w 64-tygodniowym okresie obserwacji (Deodhar 2020a)

Skróty: AO – as observed (dane pochodzące bezpośrednio z obserwacji); NRI – non-responder imputation (metoda analizy z podstawieniem danych dla chorych bez odpowiedzi); MMRM – mixed-effect model repeated measures (model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami)

W badaniu SELECT-AXIS I poddano analizie także wielkość zmian wyniku w skali BASDAI po 14 tygodniach. Średnia różnica w ramieniu leczonym upadacytynibem to 2,75 pkt, a w ramieniu placebo 1,63 pkt. Przy najmniejszej IK wartości zmiany równej 2 pkt, istotny klinicznie był jedynie wynik dla UPA. Różnica średnich pomiędzy ramionami była istotna statystycznie, lecz nie osiągnęła progu istotności klinicznej. Wyniki przedstawia poniższa tabela. AOTMiT zaleca ostrożną interpretację wyników z uwagi na brak informacji o odchyleniu standardowym.

Tabela 22. UPA vs PLC – zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019)

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		MD* (95% CI)	p
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana BASDAI	14 tyg.	ITT	-2,75 (bd.)	86	-1,63 (bd.)	86	-1,12 (bd.)	p<0,001

* obliczenia własne wnioskodawcy

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; Obs. – okres obserwacji; PLC – placebo; UPA – upadacytyn b; bd. – brak danych

Ponadto stwierdzono występowanie IS poprawy względem wartości początkowych w zakresie: nasilenia bólu kręgosłupa, nasilenia bólu i obrzęku obwodowego, czasu trwania porannej sztywności stawów, oceny stanu zapalnego.

Jakość życia według kwestionariusza ASQoL

Wyniki analizy jakości życia na podstawie kwestionariusza ASQoL są dostępne jedynie dla podstawowego, 14-tygodniowego okresu obserwacji. Pomimo zmian wskazujących na liczbową przewagę UPA nad placebo w tym punkcie końcowym, różnica średnich zmian pomiędzy ramionami okazała się nieistotna statystycznie.

Tabela 23. UPA vs PLC – zmiana wyniku ASQoL względem wartości początkowych w 14-tygodniowym okresie obserwacji (van der Heijde 2019a, EMA 2020)

Punkt końcowy	Obs.	Populacja	UPA		PLC		MD (95% CI)	p
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana ASQoL	14 tyg.	ITT	-4,20 (4,38)*	88	-2,67 (4,38**)	88	-1,53 (-2,82; -0,24)	p=0,0156**

* odchylenie standardowe obliczone przez wnioskodawcę

** zgodnie z informacjami przedstawionymi w EMA 2020, różnica powinna być interpretowana jako nieistotna statystycznie

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **Obs.** – okres obserwacji; **PR** – częściowa remisja; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacetynib; **bd.** – brak danych

W abstrakcie Kiltz 2020 porównano częstość występowania IK zmiany w ocenie ASQoL, określonej przez autorów badania jako ≥ 3 pkt. Odsetki pacjentów spełniający założone kryterium wynosiły odpowiednio 61% i 43% w ramieniu UPA i PLC, a różnica między nimi była istotna statystycznie. Szansa na uzyskanie IK poprawy jakości życia była 2,1 razy większa wśród stosujących upadacetynib. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 24. UPA vs PLC – częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia w 14-tygodniowym okresie obserwacji (Kiltz 2020)

Punkt końcowy	Obs.	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	p
		n (%)	N*	n (%)	N*				
IK zmiana ASQoL	14 tyg.	51 (61,4)	83	37 (43,0)	86	2,11 (1,14; 3,90)	0,18 (0,04; 0,33)	6 (4; 25)	p<0,05

* Liczebność N obejmuje chorych z wynikiem ASQoL ≥ 3 pkt na początku badania.

ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **ITT** – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; **IK** – istotny klinicznie; **Obs.** – okres obserwacji; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacetyn b

Porównanie pośrednie: upadacetynib vs leki biologiczne (metaanaliza sieciowa wnioskodawcy)

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie UPA z aktywnymi komparatorami (ADA, ETA, INF, CER, GOL, SEK) [redacted]. Przedstawione w AWA wyniki pochodzą z 14-tygodniowego okresu obserwacji dla UPA i okresu obserwacji dla komparatorów wynoszącego od 12 do 16 tygodni. [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]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy obejmuje bezpośrednie porównanie UPA vs PLC na podstawie danych z badania SELECT-AXIS I oraz porównanie informacji o bezpieczeństwie pochodzących z Charakterystyk produktu Rinvoq i komparatorów. W odpowiedzi na pismo ws. niespełniania wymagań minimalnych,

wnioskodawca dodatkowo rozszerzył analizę bezpieczeństwa o poglądowe zestawienie danych pochodzących z badań dla UPA i komparatorów.

Badanie SELECT-AXIS I: porównanie UPA vs PLC i wyniki dla UPA z otwartej fazy badania

Wyniki dla UPA vs PLC pochodzą z 14-tygodniowej fazy badania kontrolowanej placebo. Dane o bezpieczeństwie UPA w przedłużonym okresie obserwacji dotyczą ramienia, które po 14 tygodniach fazy porównawczej badania kontynuowało leczenie upadacetynibem.

Zgony

W badaniu SELECT-AXIS I nie raportowano zgonów w ramionach UPA i PLC w ciągu fazy porównawczej (van der Heijde 2019). Wśród chorych, którzy kontynuowali leczenie UPA także nie wystąpił żaden zgon (EMA 2020).

Zdarzenia niepożądane

W trakcie fazy kontrolowanej placebo stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) u 62% badanych w grupie UPA i 55% w grupie PLC. Do najczęstszych AEs należały: zakażenia (UPA vs PLC: 20% vs 28%), wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej (9% vs 2%) i zaburzenia wątrobowe (5% vs 2%). Odsetki AEs prowadzących do przerwania leczenia były porównywane w obu grupach (UPA vs PLC: 2% vs 3%) a ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w ramieniu placebo (2%).

Opisane powyżej różnice pomiędzy ramionami nie były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w kolejnej tabeli, a informacje na temat wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu SELECT-AXIS I zostały zawarte w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 26. UPA vs PLC – występowanie zdarzeń niepożądanych (van der Heijde 2019, EMA 2020)

Punkty końcowy	Źródło	Obs.	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie AEs	EMA 2020	14 tyg.	0 (0,0)	93	2 (2,1)	94	0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,06; 0,01)	nie
Poważne AEs**	van der Heijde 2019		1 (1,1)	93	1 (1,1)*	94	1,01 (0,06; 16,40)	0,0001 (-0,03; 0,03)	nie
AEs ogółem, w tym:			58 (62,4)	93	52 (55,3)	94	1,34 (0,75; 2,40)	0,07 (-0,07; 0,21)	nie
zakażenia			19 (20,4)	93	26 (27,7)	94	0,67 (0,34; 1,32)	-0,07 (-0,19; 0,05)	nie
wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej			8 (8,6)	93	2 (2,1)	94	4,33 (0,89; 20,96)	0,06 (0,0007; 0,13)	nie**
zaburzenia wątrobowe			5 (5,4)	93	2 (2,1)	94	2,61 (0,49; 13,82)	0,03 (-0,02; 0,09)	nie
AEs prowadzące do przerwania leczenia			2 (2,2)	93	3 (3,2)	94	0,67 (0,11; 4,08)	-0,01 (-0,06; 0,04)	nie

* Raport EMA 2020 określa dane przedstawione w tym wierszu jako *Serious Adverse Events* (poważne zdarzenia niepożądane). W analizie wnioskodawcy figuruje błędne określenie *ciężkie zdarzenia niepożądane*, sugerujące związek z ciężkością zdarzenia czyli stopniem nasilenia.

** W AKL wnioskodawcy różnicę przedstawiono jako istotną statystycznie, lecz przedziały ufności OR i RD wskazują na wynik statystycznie nieistotny bądź na granicy istotności.

AEs – zdarzenia niepożądane; **IS** – istotność statystyczna; **Obs.** – okres obserwacji; **PLC** – placebo; **UPA** – upadacetynib

Raport EMA 2020 uwzględnia dodatkowo częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przedłużonym okresie obserwacji z otwartej fazy badania. W tej fazie udział wzięło 182 pacjentów, dostarczając dane z ok. 238 pacjento-lat. 88% z tej grupy (160 osób) stosowało produkt Rinvoq przez ≥ 12 miesięcy.

W następnej tabeli podsumowano AEs, które wystąpiły najliczniej do daty odcięcia. Wartości wyrażono w liczbach bezwzględnych i w przeliczeniu na 100 pacjento-lat. Łącznie zaobserwowano 618 zdarzeń niepożądanych, w tym 15 skutkujących przerwaniem leczenia, 14 poważnych i 7 ciężkich. Nie raportowano żadnego zgonu.

Tabela 27. UPA – występowanie zdarzeń niepożądanych w przedłużonej fazie badania (EMA 2020)

Punkty końcowy	Łączna ekspozycja	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
AEs ogółem, w tym:	237,6 pacjento-lat	618	260,1
zapalenie nosogardła		37	15,6
wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej		28	11,8
infekcje górnych dróg oddechowych		26	10,9
AEs uznane za związane z leczeniem*		186	78,3
AEs prowadzące do przerwania leczenia		15	6,3
Poważne AEs		14	5,9
Ciężkie AEs		7	2,9
Zgon		0	0

* w ocenie badaczy

AEs – zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Kolejna tabela podsumowuje częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W 14-tygodniowym okresie obserwacji stwierdzono występowanie AEs związanych z leczeniem u 29% stosujących Rinvoq i u 18% otrzymujących placebo. Najczęściej występującymi AEs związanymi ze stosowaniem upadacetynybu były: zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (UPA vs PLC: 4% vs 1%), ból głowy (2% vs 1%), oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zapalenie nosogardła i hipercholesterolemia (2% vs 0%). Różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 28. UPA vs PLC – występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (EMA 2020)

Punkty końcowy	Obs.	UPA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
AEs ogółem	14 tyg.	27 (29,0)	93	17 (18,1)	94	1,85 (0,93; 3,69)	0,11 (-0,01; 0,23)	nie
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej		4 (4,3)	93	1 (1,1)	94	4,18 (0,46; 38,12)	0,03 (-0,01; 0,08)	nie
Ból głowy		2 (2,2)	93	1 (1,1)	94	2,04 (0,18; 22,94)	0,01 (-0,03; 0,05)	nie
Zwiększona aktywność AIAT		2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	nie
Zapalenie nosogardła		2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	nie
Hipercholesterolemia		2 (2,2)	93	0 (0,0)	94	7,55 (0,47; 121,63)	0,02 (-0,01; 0,06)	nie

AEs – zdarzenia niepożądane; AIAT – aminotransferaza alaninowa; IS – istotność statystyczna; Obs. – okres obserwacji; PLC – placebo; UPA – upadacetynyb

Zestawienie wyników badań dla UPA i leków biologicznych

Niniejszy podrozdział opisuje częstość występowania wybranych punktów końcowych w badaniach dla upadacetynybu i komparatorów stosowanych w leczeniu ZZSK. Należy szczególnie podkreślić, że dane pochodzą z niezwiązanych ze sobą badań o różnej metodycie oraz są dostępne dla różnych okresów obserwacji. W związku z powyższym zestawienie w kolejnej tabeli należy traktować poglądowo i analitycy AOTMiT nie zalecają wnioskowania na tej podstawie.

We wszystkich uwzględnionych przez wnioskodawcę badaniach wystąpił jeden zgon (n/N = 1/150; 0,7%). Przypadek raportowano w badaniu van der Heijde 2006 dla etanerceptu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji przedstawiono poniżej. Gdy zidentyfikowano dwa badania o jednakowym okresie obserwacji, przedstawiono wyniki dla badania z licniejszą populacją.

Tabela 29. Porównanie częstości występowania wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL (AKL wnioskodawcy)

Interwencja	Badanie (publikacja)	Obs.	n (%)	N	Komparator	Badanie (publikacja)	Obs.	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem									
UPA	SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	14 tyg.	58 (62,4)	93	ADA 40 mg s.c.	ATLAS (van der Heijde 2006b)	24 tyg.	156 (75,0)	208
					CER 200 mg s.c.	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	24 tyg.	85 (76,6)	111
					CER 400 mg s.c.	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	24 tyg.	80 (74,8)	107
					ETA 25 mg s.c.	Barkham 2010	12 tyg.	19 (95,0)	20
					ETA 50 mg s.c.	SPINE (Dougados 2011)	12 tyg.	24 (61,5)	39
					GOL 50 mg s.c.	GO-RAISE (Inman 2008)	16 tyg.	109 (79,0)	138
					INF 5 mg/kg i.v.	ASSERT (van der Heijde 2005)	24 tyg.	166 (82,2)	202
					SEK 150 mg s.c.	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	16 tyg.	72 (62,1)	116
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
UPA	SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)	14 tyg.	1 (1,1)	93	ADA 40 mg s.c.	ATLAS (van der Heijde 2006b)	24 tyg.	6 (2,9)	208
					CER 200 mg s.c.	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	24 tyg.	4 (3,6)	111
					CER 400 mg s.c.	RAPID-axSpA (Landewé 2014)	24 tyg.	7 (6,5)	107
					ETA 25 mg s.c.	Davis 2003	24 tyg.	9 (6,5)	138
					ETA 50 mg s.c.	SPINE (Dougados 2011)	12 tyg.	2 (5,1)	39
					GOL 50 mg s.c.	GO-RAISE (Inman 2008)	16 tyg.	5 (3,6)	138
					INF 5 mg/kg i.v.	ASSERT (van der Heijde 2005)	24 tyg.	7 (3,5)	202
					SEK 150 mg s.c.	MEASURE 4 (Kivitz 2018)	16 tyg.	2 (1,7)	116

ADA – adalimumab; CER – certolizumab-pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksumab; SEK – sekukinumab; Obs. – okres obserwacji

Dane na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Poniższa tabela podsumowuje wybrane działania niepożądane występujące bardzo często i często. Informacje pochodzą z odpowiednich ChPL dla upadacytynibu i technologii alternatywnych. Ciemnoszare pola wskazują, że dany rodzaj działań niepożądanych został raportowany w ChPL ze wskazaną częstotliwością. Z uwagi na pogładowy charakter przedstawionych informacji, odstąpiono od komentarza.

Tabela 30. Porównanie częstości występowania wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL (AKL wnioskodawcy)

Rodzaj działań niepożądanych	UPA [ChPL Rinvoq]	ADA [ChPL Humira]	CER [ChPL Cimzia]	ETA [ChPL Enbre]	GOL [ChPL Simponi]	INF [ChPL Remicade]	SEK [ChPL Cosentyx]
Bardzo często (≥ 1/10)							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania							
Często (≥ 1/100 do < 1/10)							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Zaburzenia układu immunologicznego							
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zaburzenia psychiczne							

Rodzaj działań niepożądanych	UPA [ChPL Rinvoq]	ADA [ChPL Humira]	CER [ChPL Cimzia]	ETA [ChPL Enbre]	GOL [ChPL Simponi]	INF [ChPL Remicade]	SEK [ChPL Cosentyx]
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia oka							
Zaburzenia ucha i błędnika							
Zaburzenia sercowe							
Zaburzenia naczyniowe							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Badania laboratoryjne							
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							

ADA – adalimumab; CER – certolizumab-pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksumab; SEK – sekukinumab

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie inhibitorów JAK

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono dodatkowo dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitorów JAK (JAKi), w tym upadacetynibu. Ich wyniki podsumowano poniżej.

Olivera 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą Olivera 2020 oceniał częstość występowania wybranych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa inhibitorów JAK w chorobach autoimmunizacyjnych, w tym ZZSK. Do przeglądu włączono 82 badania, z czego 61 (74%) stanowiły badania RCT 2. i 3. fazy. Wśród włączonych badań z grupą kontrolną, ramieniem porównawczym było placebo lub aktywne leczenie. Mediana ekspozycji na JAKi w badaniach to 26 tygodni. 2 z 82 badań dotyczyły osiowej spondyloartropatii.

Autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w analizowanych punktach końcowych, z wyjątkiem zakażenia wirusem *Herpes Zoster*. Ryzyko względne ocenione na podstawie metaanalizy było o 57% większe u stosujących inhibitor JAK. Listę uwzględnionych punktów końcowych wraz z wynikami zestawiono poniżej.

Tabela 31. UPA vs PLC – występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (EMA 2020)

Punkty końcowy	RR (95% CI)	Istotność statystyczna*
Zgon	0,72 (0,40; 1,28)	nie
AEs	1,01 (0,97; 1,06)	nie
SAEs	0,98 (0,83; 1,15)	nie
Poważne zakażenia	1,03 (0,76; 1,40)	nie
Zakażenie wirusem <i>Herpes Zoster</i>	1,57 (1,04; 2,37)	tak
Nowotwór skóry inny niż czerniak	1,05 (0,47; 2,35)	nie
Pozostałe nowotwory	1,39 (0,68; 2,85)	nie
Poważny incydent sercowo-naczyniowy	0,90 (0,32; 2,54)	nie

* Istotność statystyczna oceniona przez AOTMiT na podstawie rozpiętości przedziału ufności

AEs – zdarzenia niepożądane; SAEs – poważne zdarzenia niepożądane

Yates 2020

Celem metaanalizy Yates 2020 była ocena związku inhibitorów JAK z ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu schorzeń zapalnych o podłożu immunologicznym. Do metaanalizy włączono 42 badania RCT 2. i 3. fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów JAK względem placebo. W badaniach uczestniczyło łącznie 17 269 pacjentów (12 207 otrzymywało JAKi a 5 062 – placebo). Wśród włączonych badań, 3 dotyczyły ZZSK.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy autorzy przeglądu stwierdzili, że zbiorcze wyniki nie potwierdzają związku inhibitorów JAK z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ryzyko względne JAKi vs PLC: RR = 0,68; 95%CI: 0,36; 1,29).

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

Wybrane informacje na podstawie ChPL Rinvoq

Informacje na temat częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono w rozdz. 4.2.1.2. AWA.

EMA

Na stronach EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących upadacytynibu.

FDA

Odnaleziono komunikat FDA dotyczący potencjalnych sygnałów o poważnym ryzyku bądź nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA. Na dzień aktualizacji (14.01.2021 r.) FDA ocenia zasadność działań regulacyjnych. Do dnia 22.06.2021 r. nie odnaleziono kolejnych aktualizacji komunikatu (FDA 2020).

URPL

Na witrynie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących upadacytynibu.

4.3. Komentarz Agencji

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy włączenia upadacytynibu (UPA) do programu lekowego B.36 „Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M 45)”. Obecnie w programie finansowane są: inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab-pegol i golimumab) oraz inhibitor IL-17 (sekukinumab). Wnioskowana treść programu lekowego nie określa preferowanej sekwencji leczenia, przez co pozwala na stosowanie UPA w dowolnym miejscu ścieżki terapeutycznej po spełnieniu kryteriów kwalifikacji, w tym po niezadowolającej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.4.1 AWA oraz opiniami Konsultantów w dziedzinie reumatologii: Krajowego i Wojewódzkiego, włączenie inhibitora JAK do terapii może następować także w dalszym miejscu ścieżki terapeutycznej, tj. po niepowodzeniu lub nietolerancji inhibitora TNF, bądź inhibitora TNF i inhibitora IL-17. Tymczasem jedyne odnalezione badanie dla UPA w ZZSK, SELECT-AXIS I, wykluczało udział pacjentów otrzymujących w przeszłości leczenie biologiczne. Sprawia to, że odnalezione badanie nie dostarcza dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo UPA dla części wnioskowanej populacji. Stanowi to poważne ograniczenie zarówno badania jak i całej AKL wnioskodawcy.

RCT SELECT-AXIS I jest badaniem stanowiącym podstawę przedłożonej analizy klinicznej. Porównano w nim UPA z placebo (PLC) u chorych na ZZSK w 14-tygodniowym okresie obserwacji. W tym czasie wykazano przewagę UPA vs PLC w większości założonych punktów końcowych.

W badaniu przewidziano przedłużoną otwartą fazę, w której chorzy z obu ramion (UPA i PLC) po 14 tygodniach przechodzą na leczenie upadacetynibem. Wyniki dla 64-tygodniowego okresu obserwacji sugerują, że w zakresie punktów końcowych istotnych klinicznie⁶ odpowiedź na leczenie utrzymuje się na względnie stałym poziomie do końca ocenianego interwału. Analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia uwzględnionych w AKL punktów końcowych.

Nie odnaleziono badań porównujących UPA z aktywnymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził dla tych leków porównanie pośrednie (NMA).

Nadrzędnym ograniczeniem AKL jest niedojrzałość danych klinicznych dla upadacetynibu stosowanego w ZZSK. W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych badań porównujących UPA z wybranymi komparatorami, a przeprowadzone porównanie pośrednie jest obarczone wieloma ograniczeniami. Co więcej, nie są dostępne żadne wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa UPA względem aktywnych terapii. Badanie SELECT-AXIS I jest jedynym źródłem danych klinicznych dla UPA w ZZSK, co sprawia że populacja zbliżona do wnioskowanej jest wyjątkowo niewielka (liczba pacjentów stosujących Rinvoq w badaniu to 93 osoby).

Ograniczeniem analizy klinicznej jest także brak danych o skuteczności praktycznej i o długoterminowym bezpieczeństwie. Warto przypomnieć, że najdłuższy okres obserwacji, w którym było prowadzone badanie porównawcze trwał jedynie 14 tygodni, a komparatorem był wówczas brak aktywnego leczenia (placebo). Zakończenie zaślepionej fazy badania SELECT-AXIS I po 14 tygodniach wiąże się z dodatkową niepewnością.

W wyniku opisanych powyżej ograniczeń analitycy AOTMiT zalecają, by wyniki niniejszej analizy klinicznej były ostrożnie interpretowane z zaznaczeniem, że wnioski wyciągane na ich podstawie mogą być obarczone niepewnością.

⁶ Według ankietowanych przez AOTMiT ekspertów istotnymi klinicznie punktami końcowymi są: ASAS 40, ASDAS, BASDAI.

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 jest określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

Populacja

Dorośli chorzy na czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq jest ograniczona zapisami Projektu programu lekowego leczenia ZZSK - zgodnie z kryteriami kwalifikacji obejmuje chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu rentgenowskim,
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Lek dostępny w programie lekowym będzie wydawany bezpłatnie i finansowany w nowej grupie limitowej.

Porównywane interwencje

Upadacetynib (UPA) porównano z adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF) i sekukinumabem (SEK).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów i konsekwencji (rozdz. 10.2 AE), ale z uwagi na to, że analiza ta jest powtórzeniem wyników analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i analiz wrażliwości), odstąpiono od przedstawienia jej wyników.

Model

W celu wyznaczenia kosztów wykonano model Markowa (w programie MS Excel 2016). *Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesiące, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii.* Na podstawie danych z badań włączonych do AKL stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie i z tego względu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego (w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego). Z uwagi na

. W analizie podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu, *ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może skończyć bądź zmieniać terapię pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie podstawowej nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłoby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych.*

Perspektywa i horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy (m.in. testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów) w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania/niepewnością. Ze względu na wybór techniki analitycznej, tj. CMA, odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

(...) Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu przyjęto na podstawie odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii). W badaniu SELECT-AXIS I w populacji chorych przyjmujących UPA pomiędzy 14 a 64 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych, w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). Ponieważ w badaniu leczenie UPA kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 14 tyg. leczenia, w ramach analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych(...)

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym (uwzględnione jako jedyna możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu) obliczono na podstawie danych dla UPA z badania SELECT-AXIS I.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących: koszty leków, koszty podania leków (Tabela 14). Koszty ADA, ETA, INF określono na podstawie danych NFZ⁷ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych za styczeń 2021 r.), a koszty GOL, CER, SEK na podstawie informacji z przetargów publicznych⁸. W obliczeniach uwzględniono założenia

Uznano, że koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie są brane pod uwagę w analizie podstawowej CMA, natomiast koszty te zostały uwzględnione przy szacowaniu cen zgodnych z art. 13 Ustawy o refundacji. Dawkowanie leków określono na podstawie ChPL-i.

Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Rinvoq będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Zgodnie z ChPL Rinvoq zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Zatem koszt jednego opakowania produktu leczniczego Rinvoq to koszt 28-dniowej terapii. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

⁷ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r.

⁸ https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email.28309.29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html

Tabela 32. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Rinvoq (upadacytyrib) tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl.					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania

Koszty komparatorów

W poniższej tabeli przedstawiono koszty technologii ocenianej i komparatorów wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 33. Zestawienie kosztów UPA i komparatorów w AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt 1 mg [zł]	Koszt w 3-miesięcznym cyklu [zł]		
			I. cykl	II. cykl	kolejne cykle
UPA	15 mg 1x na dobę				
ADA	40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	5,42	1 518,06	1 301,20	1 409,63
CER	400 mg w tyg. 0., 2. i 4. następnie 200 mg co 2 tyg. lub 400 mg co 4 tygodnie.	4,68	9 363,60	5 618,16	6 086,34
ETA	25 mg 2x w tyg. lub. 50 mg 1x w tyg	4,98	3 236,67		
GOL	50 mg 1x w mies..	58,23	8 733,78		
INF	5 mg/kg mc. iv. następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania, a potem co 6 do 8 tyg.	3,07	3 664,20	2 442,80	1 984,77
SEK	150/300 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięczne dawki podtrzymujące	10,37			

ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infl ksymbab, SEK – sekukinumab

Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe oraz dawkowania poszczególnych substancji czynnych (patrz Tabela 34).

Założono, iż przepisanie leków odbywa się w ramach wizyt monitorujących. Przyjęto, że z uwagi na doustną drogę podania UPA, nie generuje on kosztu związanego z podaniem leku, natomiast pozostałe leki stosowane w programie są podawane w ramach osobnych wizyt (każda dawka) i rozliczane w ramach świadczeń:

- Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach programu lekowego - zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu;
- Koszt podskórnego podania leku w ramach programu lekowego - zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy.

Tabela 34. Koszty podania leków w AE wnioskodawcy

Świadczenie	Koszt świadczenia	Substancja czynna	Koszt w 3-miesięcznym cyklu [zł]		
			I. cykl	II. cykl	kolejne cykle
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	INF	1 460,16	973,44	790,92
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	ADA	757,12	648,96	703,04
		ETA	1 406,08	1 406,08	1 406,08
		GOL	324,48	324,48	324,48
		CER	540,80	324,48	351,52
		SEK	757,12	324,48	324,48
		UPA	0,00	0,00	0,00

ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infl ksymb, SEK – sekukinumab

Tabela 35. Pozostałe parametry uwzględnione w modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	45,4	Średnia wieku z badania SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)
Ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej	1,61	Średnia wartość z badania Exarchou 2015 przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ZZSK
Odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego*	■*	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Użyteczność chorych na ZZSK (EQ-5D)	0,64	Boonen 2007
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu ■	45,2%	Wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA (SELECT-AXIS I) van der Heijde 2019
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu ■	57,4%	Odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii (Deodhar 2020)** SELECT-AXIS I
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku ■	6,3%	Parametr uwzględniony w populacji chorych leczonych daną substancją po II monitorowaniu skuteczności terapii w programie lekowym SELECT-AXIS I (Deodhar 2020)
Koszt kwalifikacji do leczenia w Programie lekowym ZZSK (zł)	338,00	Zgodnie z wyceną świadczenia kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności
Koszt monitorowania w Programie lekowym ZZSK - ryczałt roczny (zł)	778,75	Zgodnie z wyceną świadczenia Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (zł)	486,72	Zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (zł)	108,16	Zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

* zgodnie z ChPL Cosentyx na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę sekukinumabu można zwiększyć do 300 mg (z dawki 150 mg); przyjęto że odsetek ten jest stały w czasie i obejmuje dawki po pierwszym monitorowaniu chorego leczonego SEK w programie lekowym;

** w badaniu SELECT-AXIS I leczenie UPA kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 14 tyg. leczenia. W ramach analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych.

UPA – upadacynyb; ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej. [redacted]
[redacted]. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej

[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]

ADA – adalimumab; CER - certolizumab pegol; CZN – cena zbytu netto; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliximab; SEK – sekukinumab; UPA – upadacetynyb

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, [redacted]

Z kolei [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA. Obliczona w ten sposób CZN jest [redacted] od ceny wnioskowanej [redacted]. Ceny zgodne z art. 13 ust. 3 przedstawiono w poniższej tabeli, [redacted].

Tabela 37. Ceny zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy (PLN)

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

ADA – adalimumab; CZN – cena zbytu netto

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (dla większości parametrów analizę wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Pełny wykaz testowanych parametrów wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem znajduje się w rozdz. 11 AE wnioskodawcy. Ze względu na wybór techniki analitycznej, tj. CMA, odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości. Główne parametry, których wpływ na wyniki AE testowano w deterministycznej analizie wrażliwości obejmowały:

- stopę dyskonta kosztów (0%);
- horyzont czasowy (1 rok i 2 lata);
- średni wiek wejścia do modelu (43,7 lat, 47,0 lat),
- masa ciała chorego (79,0, 80,2);
- ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej (1,40; 1,86);
- odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego (8,8%);
- prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu (35,7%);
- koszt podskórnego podania leku w ramach PL (486,72 zł);
- uwzględnienie korekty połowy cyklu.

Wyniki analizy wrażliwości w większości [redacted]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, największy wpływ na wynik oszacowań [redacted] wystąpił przy uwzględnieniu:

[redacted]

[redacted]



Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej:

Tabela 38.

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Cena zbytu netto z podatkiem	Cena zbytu netto z podatkiem		Cena zbytu netto z podatkiem	Cena zbytu netto z podatkiem	Cena zbytu netto z podatkiem	Cena zbytu netto z podatkiem
			z podatkiem	z podatkiem				
ADA								
CER								
CZN								
ETA								
GOL								
INF								
SEK								
UPA								

ADA – adalimumab; CER - certolizumab pegol; CZN – cena zbytu netto; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – inf ksymb; SEK – sekukinumab; UPA – upadacytynib.

Tabela 39.

							+	

ADA – adalimumab; CER - certolizumab pegol; CZN – cena zbytu netto; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – inflixymab; SEK – sekukinumab; UPA – upadacytynib

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	[redacted], zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza uwzględnia perspektywę płatnika publicznego i perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie UPA w I cyklu modelu oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA z badania SELECT-AXIS I i [redacted]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Z uwagi na to, że w przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) nastąpiła stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia jaki obowiązywał w programie lekowym leczenia ZZSK do końca 2020 r.). Należy zauważyć, że w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq maksymalny czas leczenia upadacetynibem nie został określony. Przyjęty horyzont czasowy nie pozwala na długoterminową ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii. Według wnioskodawcy: <i>W związku z tym, że w przedłożonej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy (18-miesięczny) niż dożywotni horyzont czasowy. Przyjęta długość horyzontu czasowego jest spójna z zapisami przedstawionymi w Wytycznych AOTMiT, (...) Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy.</i>
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	W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (dla większości parametrów analizę wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

Przyjęta długość horyzontu czasowego (18 miesięcy w analizie podstawowej i 1,5 roku w analizie wrażliwości) jest zgodna z wytycznymi HTA Agencji, aczkolwiek nie pozwala na długoterminową ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii. Należy zauważyć, że w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq maksymalny czas leczenia upadacetynibem nie został określony. Według wnioskodawcy: *Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy.*

Kolejnym ograniczeniem jest brak długoterminowych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa UPA, które pozwoliłyby na przeprowadzenie ewentualnego modelowania w dłuższym horyzoncie czasowym. W AE wnioskodawcy przyjęto, że *skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych* (badanie SELECT-AXIS I). Szczegółowe informacje dot. skuteczności UPA przedstawiono w rozdz. 4.3 AWA.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy):

- *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. 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.*

- *nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacetynibu w populacji chorych na ZZSK. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów.* (Rozdz. 16 AE).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia i komentarz analityka Agencji

Jako jedyną możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu wskazano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z załączonym projektem programu lekowego kolejną możliwością jest brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

W modelu założono, że z uwagi na doustną drogę podania UPA, nie generuje on kosztu związanego z podaniem leku, natomiast pozostałe leki stosowane w programie są podawane w ramach osobnych wizyt (każda dawka) i rozliczane w ramach świadczeń:

- Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach programu lekowego - zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu;
- Koszt podskórnego podania leku w ramach programu lekowego - zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

Jednocześnie według wnioskodawcy⁹ zgodnie z *Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2020 r. rekomenduje się „przy preskrypcji leków w ramach programów lekowych niewymagających obecności pacjenta – możliwość wydawania takiej ilości produktu leczniczego, który w opinii lekarza prowadzącego zabezpieczy terapię pacjenta na maksymalnie długi okres bez konieczności niezbędnej wizyty, jednak nie dłuższy niż 6 miesięcy”* (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy>). (...).

Ponadto należy zauważyć że leki podawane podskórnie również mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, w związku z tym rzeczywista liczba wizyt związanych z podskórnym podaniem leków w ramach programu lekowego może zostać ograniczona (ewentualnie) przykładowo do początkowej wizyty instruktażowej, co związane będzie z mniejszymi kosztami po stronie komparatorów. Podobne podejście zostało zastosowane w analizie ekonomicznej ocenianej w ramach Analizy Weryfikacyjnej Nr: OT.4351.15.2017¹⁰: *Założono, że pierwsze podanie sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu zastępuje w warunkach ambulatoryjnych (...) a kolejne są realizowane samodzielnie przez pacjenta (brak kosztów).*

Należy również zaznaczyć, że sprawozdawane dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację założeń wnioskodawcy, ze względu m.in. na brak raportowania zrealizowanych świadczeń w podziale na pacjentów stosujących substancje czynne. Brak jest również informacji ilu cyklom leczenia zostali poddani pacjenci włączeni do programu oraz w przypadku niektórych świadczeń liczba osób objętych programem jest wyższa niż liczba rozliczonych jednostek, co ogranicza możliwość interpretacji raportowanych danych. Ponadto, z uwagi na zmiany w zapisach programu lekowego oszacowania wnioskodawcy należałoby ocenić względem danych za rok 2021 r.

Na szczególną uwagę zasługują natomiast świadczenie wprowadzone we wrześniu 2019 r. – „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000026) – wartość świadczenia wynosi 324,48 pkt, co stanowi trzykrotność wartości punktowej świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod: 5.08.07.0000004). Zgodnie z opinią dr n. med. Marcina Stajszczyka, przedstawioną w artykule pt. „Nowe świadczenie w programach lekowych to krok w dobrym kierunku”¹¹ wydanie opakowania leku stosowanego doustnie mogłoby się odbywać w ramach świadczeń ambulatoryjnych¹², zatem, upadacetynib może generować koszty związanego z wydaniem leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Świadczenia realizowane w ramach programu lekowego PL B.36 w 2019 r. oraz 2020 r.

Rok	Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek/liczba osób objętych programem	Źródło
	kod	nazwa				
2019	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	1 255	383	3,3	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r.*
	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	18 375	3 369	5,5	
	5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	508	896	0,6	

⁹ Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.25.2021.AM.6 z dnia 12.06.2021 r.

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/054/AWA/54_AWA_OT_4351_Cosentyx_sekukinumab.pdf

¹¹ Dr n. med. M. Stajszczyk: Nowe świadczenie w programach lekowych to krok w dobrym kierunku. Data: 24.10.2019 r. <https://www.termedia.pl/mz/Dr-Stajszczyk-Nowe-swiadczenie-w-programach-lekowych-to-krok-w-dobrym-kierunku,35860.html> (data dostępu: 23.06.2021 r.)

¹² Z kolei w przypadku baricytynibu, nowego leku z grupy inhibitorów JAK refundowanego u chorych z RZS od 1 września, podawanego w tabletkach, wydanie trzech opakowań leku oznacza 105 dni terapii. Ograniczenie „+7” dni dla możliwości rozliczenia ponownie nowego świadczenia jest niezasadne (...).

Rok	Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Liczba rozliczonych jednostek/liczba osób objętych programem	Źródło
	kod	nazwa				
	5.08.08.0000045	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	1 959	3 423	0,6	
2020	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	1 025	361	2,8	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r.**
	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	8 422	2 974	2,8	
	5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5 849	2 564	2,3	
	5.08.08.0000045	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	1 923	3 575	0,5	

* Źródło: Załącznik do uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., Tabela: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nf-62020iii.6527.html> (data dostępu: 21.06.2021 r.).

** Źródło: Załącznik do uchwały Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Tabela: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nf-52021iv.6555.html> (data dostępu: 21.06.2021 r.).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz farmakoekonomicznych odpowiadających przedmiotowemu problemowi zdrowotnemu, *nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rinvoq. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.*

Wnioskodawca uznał przeprowadzenie walidacji zewnętrznej za niemożliwe z uwagi na brak opublikowanych długoterminowych badań odpowiadających niniejszej analizie. Jednocześnie uznał, że *modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.*

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja struktury modelu oraz danych wejściowych nie wykazała krytycznych błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W ramach obliczeń dodatkowych oszacowano koszty UPA i technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględniania danych klinicznych. W obliczeniach wykorzystano dane kosztowe i dawkowanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy (patrz: rozdz. 5.1.2.).

Roczny koszt stosowania UPA [redacted] Wyniki oszacowań Agencji [redacted]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42. Roczne koszty stosowania UPA oraz technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt 1 mg** [zł]	Koszt dawki [zł]	Liczba dawek (podań) w roku	Roczny koszt leku [zł]	Roczny koszt podań [zł]^	Całkowity koszt roczny [zł]
UPA	15 mg 1x na dobę	[redacted]	[redacted]	365	[redacted]	nd.	[redacted]
		[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
ADA	40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	5,42	216,80	27	5 853,60	2 920,32	8 773,92
CER	400 mg w tyg. 0., 2. i 4. następnie 200 mg co 2 tyg. lub 400 mg co 4 tygodnie.	4,68	200 mg – 936,00 400 mg – 1 872,00	200 mg# – 3+12	28 080,00	2 920,32	31 000,32
				400 mg# – 3+24		1 622,40	29 702,40
ETA	25 mg 2x w tyg. lub. 50 mg 1x w tyg	4,98	50 mg – 249,00	53	13 197,00	5 732,48	18 929,48
GOL	50 mg 1x w mies..	58,23	2 911,50	12	34 938,00	1 297,92	36 235,92
INF	5 mg/kg mc*. iv. następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania, a potem co 6 do 8 tyg.	3,07	1 221,86	8	9 774,88	3 893,76	13 668,64
SEK	150/300 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięczne dawki podtrzymujące	10,37	150 mg – 1 555,50	17	150 mg – 26 443,50	1 838,72	150 mg – 28 282,22
			300 mg – 3 111,00		300 mg – 52 887,00		300 mg – 54 725,72

* masa ciała wynosi 79,6 kg – na podstawie średniej masy ciała z badania SELECT-AXIS I

** na podst. AE wnioskodawcy

^ koszty podań przyjęto na podst. AE wnioskodawcy – koszt podania leków we wlewach dożylnych przyjęto jako koszt świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (486,72 zł), natomiast leków podawanych podskórnie jako koszt świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (108,16 zł)

dawka podtrzymująca

ADA – adalimumab; CER - certolizumab pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksymab; SEK – sekukinumab; UPA – upadacytyn b

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów celem określenia opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-letnim horyzoncie czasowym. Upadacytynib (UPA) porównano z adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF) i sekukinumabem (SEK).

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA. Obliczona w ten sposób CZN wynosi [redacted] od ceny wnioskowanej [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości w większości [redacted]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, największy wpływ na wynik oszacowań [redacted] wystąpił przy uwzględnieniu:

Główne ograniczenia analizy wnioskodawcy dotyczą:

- przyjętego horyzontu czasowego. Należy zauważyć, że w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq maksymalny czas leczenia upadacytynibem nie został określony. Według wnioskodawcy: *Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy.*

- założenia dot. kosztów podania komparatorów podawanych podskórnice – wnioskodawca przyjął, że każde podanie leku generuje koszty dla płatnika zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Jednocześnie jak wskazano w rozdz. 5.3.2 leki podawane podskórnice również mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, w związku z tym rzeczywista liczba wizyt związanych z podskórnym podaniem leków w ramach programu lekowego może zostać ograniczona do początkowej wizyty instruktażowej, co związane będzie z mniejszymi kosztami po stronie komparatorów

- jako jedyną możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu wskazano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z załączonym projektem programu lekowego kolejną możliwością jest brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

W ramach obliczeń dodatkowych oszacowano koszty UPA i technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględniania danych klinicznych. Roczny koszt stosowania UPA

Wyniki oszacowań Agencji

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

6.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.2.1. 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 upadacetynibu (Rinvoq) w leczeniu chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami Projektu programu lekowego leczenia ZZSK. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu rentgenowskim,
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

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 ZZSK programu lekowego B.36.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Rinvoq w rozważanej populacji docelowej chorych na ZZSK w ramach istniejącego programu lekowego B.36.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. [REDACTED]

6.2.2. Dane wejściowe do modelu

BIA i AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone z uwzględnieniem takiej samej metody oszacowań kosztów różniących – 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:

- populację rozpoczynającą leczenie w ramach programu lekowego B.36,
- populację chorych zmieniających leczenie w PL B.36,
- chorych leczonych przez cały rok UPA w ramach terapii podtrzymującej oraz
- chorych kontynuujących leczenie UPA rozpoczęte w poprzednich latach, którzy w danym roku zmienili terapię na inną w ramach PL (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.4).

W oszacowaniach wykorzystano dane NFZ oraz protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Założono, że upadacetynilb (UPA) będzie przejmował udziały od wyłącznie od sekukinabu (SEK) oraz, że udziały pozostałych leków dostępnych w programie są stałe zarówno względem siebie jak i względem łącznych udziałów UPA oraz SEK.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wybrane dane dot. oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją – wariant prawdopodobny (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.4 oraz 2.7)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Liczba chorych leczonych w PL B.36		Prognoza liczby chorych (stan na koniec roku) w oparciu o dane NFZ. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu <i>Populacja</i>
B.	Liczba nowych chorych w PL B.36 w skali roku	665	Średnia miesięczna liczba chorych kwalifikowanych do PL B.36 w latach 2019-2020 oszacowana na podstawie Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
C.	Odsetek chorych zmieniających terapię na SEK w PL B.36 w scenariuszu istniejącym		Oszacowania wnioskodawcy na podstawie statystyk NFZ za 2019 r.
D.	Odsetek chorych rozpoczynających udział w PL B.36 od SEK w scenariuszu istniejącym		Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych NFZ oraz Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
E.	Odsetek chorych przejmujących udziały SEK przez UPA	50%	Założenie wnioskodawcy
F.	Odsetek chorych rozpoczynających udział w PL B.36 od SEK w scenariuszu nowym	19,8%	B.*D. Założono stopniowy wzrost udziałów UPA, stabilizacja udziałów nastąpi w 4. kwartale horyzontu czasowego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu <i>Populacja</i>
G.	Odsetek chorych rozpoczynających leczenie UPA w PL B.36	11,4%	C.*D. Założono stopniowy wzrost udziałów UPA stabilizacja udziałów nastąpi w 4. kwartale horyzontu czasowego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu <i>Populacja</i>
H.	Populacja pacjentów rozpoczynająca leczenie UPA w PL B.36		Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu <i>Populacja</i>
I.	Populacja pacjentów zmieniająca leczenie na UPA w PL B.36		
J.	Populacja pacjentów leczonych przez cały rok w ramach terapii podtrzymującej		
K.	Populacja pacjentów kontynuująca leczenie UPA rozpoczęte w poprzednich latach, którzy w danym roku zmienili terapię na inną w ramach PL		
L.	Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		H.+ I.+J.+K.

Dawkowanie

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

Koszty

W BIA wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz.5.1.2), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.6.):

- koszty leków,
- koszty podania leków.

Udziały w rynku

W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

- UPA jako druga technologia w PL B.36 niebędąca inhibitorem TNF-alfa osiągnie połowę udziałów w populacjach rozpoczynających leczenie w PL od innej substancji niż inhibitor TNF-alfa oraz zmieniających terapię na inną niż inhibitor TNF-alfa (przy czym udziały UPA będą rosły stopniowo w ramach krzywej wejścia, a zgodnie z założeniami analizy podstawowej stabilizacja udziałów nastąpi w 4. kwartale horyzontu czasowego) (BIA wnioskodawcy, s. 30),
- udziały inhibitorów TNF-alfa w populacji rozpoczynającej leczenie oraz zmieniającej terapię są stałe w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Udziały substancji czynnych w populacji pacjentów włączonych do programu PL B.36 – scenariusz istniejący oraz nowy (na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy, arkusz Populacja)

Udział substancji czynnej		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Źródło
		I rok	II rok	I rok	II rok	
Populacja rozpoczynająca leczenie w ramach programu lekowego B.36	ADA	37,4%				Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych NFZ oraz Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszu Populacja
	ETA	20,8%				
	INF	3,5%				
	GOL	12,5%				
	CER	3,0%				
	SEK	22,9%		15,7%	11,4%	
	UPA	0,0%		7,1%	11,4%	
Populacja zmieniająca terapię w ramach programu lekowego B.36	ADA	29,3%				
	ETA	16,3%				
	INF	2,7%				
	GOL	9,8%				
	CER	2,3%				
	SEK	39,6%		27,2%	19,8%	
	UPA	0,0%		12,4%	19,8%	
Populacja stosująca pełne roczne leczenie podtrzymujące	ADA					
	ETA					
	INF					
	GOL					
	CER					
	SEK					
	UPA					

Skróty: ADA – adalimumab; CER – certolizumab pegol; ETA – etanercept; INF – infliksymab; GOL – golimumab; SEK – sekukinumab; TOC – tocilizumab; TOF – tofacytynib; UPA – upadacytynib.

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; maks.)	II rok (min; maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

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

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED] [mln zł]		Perspektywa NFZ [REDACTED] [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wybrał 2-letni horyzont czasowy i przedstawił następujące wyjaśnienie: <i>Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego B.36, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej (BIA wnioskodawcy, s. 12).</i> Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy, w założonych horyzoncie czasowym nie zostanie osiągnięta stabilna wiekość sprzedaży produktu leczniczego Rinvoq w rynku. W II roku analizy udział pacjentów, którzy otrzymali pełne roczne leczenie podtrzymujące upadacytynibem wynosi ok. [redacted] względem całkowitej populacji leczonej UPA. Zatem wiekość sprzedaży oraz koszty ponoszone przez płatnika publicznego na produkt leczniczy Rinvoq będą nadal rosnąć.
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wiekość udziałów UPA w w populacji leczonej w ramach PL B.36 wyniesie około [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku. Obecnie w ocenianym programie lekowym nie są dostępne inne inhibitory kinaz janusowych. Inhibitory JAK są natomiast refundowane w leczeniu RZS w ramach PL B.33 Zgodnie z danymi NFZ w 2020 r. udziały w programie baricytynibu wyniosły 2,0%, udziały tofacytynibu stanowiły 3,7%. Wartość udziałów dla tofacytynibu jest [redacted] niż UPA w pierwszym roku horyzontu czasowego. Należy jednak zaznaczyć, że SEK nie jest refundowany w PL B.33, co ogranicza możliwość porównania dynamiki zmiany udziałów względem PL B.36.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określona roczna wielkość dostaw [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 zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących [redacted]

6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2019 oraz Sprawozdań NFZ za 2020 r. oraz dane z Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w zakresie liczby chorych kwalifikujących się w poszczególnych miesiącach do programu lekowego z rozpoznaniem ZZSK w okresie od stycznia 2019 r. do grudnia 2020 r. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania 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 (BIA wnioskodawcy, s. 41).
2. W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów oraz wykorzystano dokładnie takie same oszacowania kosztów różniących jak w Analizie ekonomicznej (BIA wnioskodawcy, s. 24).

Komentarz analityka Agencji:

Ograniczenia AE wnioskodawcy scharakteryzowano w rozdz. 5.3.

Głównym ograniczeniem dotyczącą kosztów jest niepewność dot. liczby podań leków realizowanych w ramach AOS oraz założenie wnioskodawcy dot. braku generowania kosztów związanych z podaniem produktu leczniczego Rinvoq. Odnaleziono informację, które wskazywałyby na to, że leki podawane podskórnie mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, natomiast leki podawane doustnie mogą być wydawane w ramach świadczeń ambulatoryjnych. Zatem część wizyt ambulatoryjnych mogłaby stanowić koszty nieróżniące. W tabeli poniżej zestawiono koszty świadczeń ambulatoryjnych dla pełnej rocznej terapii SEK oraz UPA.

Tabela 48. Porównanie kosztów świadczeń przy założeniu, że wydawanie leku Rinvoq będzie wykonane w ramach AOS.

Substancja czynna	Liczba wizyt	Zrealizowane świadczenie [zł]	Koszt świadczenia [zł]*	Roczne koszty świadczeń [zł]	Różnica w kosztach [zł]	Źródło
SEK	16	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu 5.08.07.0000004	108,16	1730,56	432,64	Dawkowanie wg ChPL Rinvoq oraz ChPL Cosentyx. Założono, że wydanie trzech opakowań produktu leczniczego Rinvoq będzie odbywać się co 3-miesiące w ramach świadczenia 5.08.07.0000026
UPA	4	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu 5.08.07.0000026	324,48	1297,92		

Skróty: SEK – sekukinumab; UPA – upadacetytn b.

* Założono, że 1 pkt jest równy 1 zł.

Dodatkowe ograniczenia:

Wnioskodawca wybrał 2-letni horyzont czasowy i przedstawił następujące wyjaśnienie: *Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego B.36, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej* (BIA wnioskodawcy, s. 12).

Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy w założonych horyzoncie czasowym nie zostanie osiągnięta stabilna wielkość sprzedaży w rynku ocenianego produktu leczniczego. W II roku analizy udział pacjentów w populacji stosującej UPA, którzy otrzymali pełne roczne leczenie podtrzymujące upadacetynybem wynosi ok. . Zatem wielkość sprzedaży i koszty ponoszone przez płatnika publicznego na produkt leczniczy Rinvoq będą nadal rosnąć.

6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy. Przetestowano łącznie 15 scenariuszy (szczegółowo BIA wnioskodawcy, rozdz. 3).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wydatki inkrementalne przyjmowały wartości od [redacted] w II. roku analizy [redacted] oraz od [redacted] w II. roku horyzontu czasowego analizy [redacted].

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] [redacted] wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w odpowiednio I i II roku refundacji, natomiast [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

6.4.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała krytycznych ograniczeń i błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.5. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] W przypadku [redacted]

[redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, z perspektywy płatnika publicznego.

Wydatki inkrementalne przyjmowały wartości od [redacted] w II. roku analizy [redacted] oraz od [redacted] w II. roku horyzontu czasowego analizy [redacted].

[redacted] zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących odsetka chorych stosujących wyższą dawkę leczenia podtrzymującego w polskiej populacji, [redacted]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest to, że wyznaczone oszczędności są związane z niższymi kosztami świadczeń u pacjentów stosujących upadacetynib względem komparatorów z uwagi na doustną drogę podania. W analizie wnioskodawcy założono, że każde podanie podskórne leku jest realizowane w ramach wizyty ambulatoryjnej, natomiast podanie upadacetynibu nie generuje żadnych kosztów. Należy jednak zaznaczyć,

¹³ W wariantcie podstawowym analizy założono odsetek wynoszący [redacted]

że leki podawane podskórnie mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, a wydanie leku w tabletkach może być teoretycznie zrealizowane w ramach świadczenia ambulatoryjnego.

W opinii ekspertów klinicznych odsetek leczonych upadacytynibem w ramach programu lekowego wyniesie około 10%, co przełoży się na około 100 – 200 chorych rocznie. Oszacowania oparto o dane dot. udziałów sekukinumabu w programie lekowym B.36 (szczegóły rozdz. 3.3). Szacunki ekspertów klinicznych są [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Z uwagi na wykazane oszczędności w analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANE], wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska odniosły się do proponowanych zapisów wnioskowanego programu lekowego: B.36 „Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M 45)”, a także do umiejscowienia upadacytynibu w ścieżce terapeutycznej w ZZSK. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Uwagi ekspertów do wnioskowanego programu lekowego ZZSK.

KK w dziedzinie reumatologii, Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska	KW w dziedzinie reumatologii, Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska
Uwagi do zapisów programu	
<p>Popieram wprowadzenie pierwszego inhibitora JAK kinaz do leczenia zeszywniającego zapalenia stawów do programu lekowego B.36. Leki z tej grupy wykazały dużą skuteczność w leczeniu tłuszczowego zapalenia stawów.</p> <p>Aktualnie w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa istnieją możliwości leczenia lekami biologicznymi o 2 mechanizmach działania, podczas stosowania których możemy osiągnąć skuteczne leczenie określone jako niska aktywność choroby oceniane BASDAI i ASAS u 60% chorych. Nadal zatem około 40% chorych nie ma możliwości skutecznego leczenia tej choroby. Możliwość zastosowania leku o innym mechanizmie działania o porównywalnej albo nawet nieco większej skuteczności niż dotychczas stosowane umożliwi osiągnięcie niskiej aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u większej grupy chorych. Skuteczne leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest również niezwykle ważne ze względów ekonomicznych, gdyż choroba rozpoczyna się w młodym wieku, aktywnych zawodowo. Zastosowanie skutecznego leczenia opóźnia pojawienie się schorzeń współistniejących wynikających z utrzymywania się procesu zapalnego co generuje większe koszty bezpośrednie (leki, wizyty u lekarza, hospitalizacje), ale również powoduje utrzymanie młodych ludzi na rynku pracy i znacząco zmniejsza koszty pośrednie.</p>	<p>Proponowane zapisy zwiększą dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z ZZSK, chorobą będącą przyczyną niepełnosprawności i pozwolą ograniczyć przede wszystkim koszty pośrednie związane z chorobą (absenteizm, prezenteizm, koszty związane z operacjami ortopedycznymi opieką nad osobami niepełnosprawnymi).</p> <p>Brak uwag co do poszczególnych zapisów wnioskowanego programu.</p>
Umiejscowienie upadacytynibu w ścieżce terapeutycznej w ZZSK	
<p>Większość pacjentów będzie ten lek stosować po niepowodzeniu inhibitorów TNFalfa, mniej po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i IL-17, które były nieskuteczne i wyczerpały się możliwości terapeutyczne a choroba jest aktywna, ale będą też tacy pacjenci dla których lek powinien być stosowany jako pierwsza linia leczenia, np. czekający na zabieg operacyjny np. na endoprotezoplastykę stawu biodrowego, co jest dość często konieczne przy długotrwałej aktywnej chorobie. U takich chorych przed zabiegiem trzeba odstawić lek biologiczny na pół okresu półtrwania co z reguły trwa kilka miesięcy. Odstawienie leku powoduje zaostrzenie choroby i wtedy rehabilitacja pooperacyjna i efekty zabiegu są gorsze. Przy inhibitorach JAK kinaz wystarczy odstawić lek na 7 dni przed planowanym zabiegiem. To samo dotyczy planowania ciąży, kiedy odstawienie leku na krótko przed planowanym zajściem w ciążę nie powoduje zaostrzenia choroby. Dodatkowo powinien być stosowany u chorych z bardzo silnym bólem i dużą aktywnością choroby, gdyż jest lekiem szybko działającym - obniżenie wartości CRP i poprawa jest już po tygodniu stosowania, a także u chorych aktywnych zawodowo</p>	<p>Uważam, że ponieważ w przypadku terapii anty TNF i anty IL17 mamy większe doświadczenie (zarówno własne jak i więcej wieloletnich badań klinicznych oraz tzw. real life data) leki te powinny być lekami I rzutu, a JAK inhibitory, leki droższe i w przypadku których mamy mniejsze doświadczenie mogłyby stanowić leczenie II rzutu, po niepowodzeniu lub nietolerancji ww. leków.</p> <p>(...) w sytuacjach szczególnych zawsze można do Zespołu Koordynującego złożyć wniosek niestandardowy.</p>

<i>dużo podróżujących, gdzie przewożenie leków wymagających utrzymania temperatur "lodówkowych" logistycznie jest trudne.</i>	
---	--

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.06.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Rinvoq” oraz „upadacitinib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2021) oraz jedną pozytywną warunkową (PBAC 2021). W rekomendacji pozytywnej HAS zwraca głównie uwagę na to, że upadacytynib, jest pierwszym lekiem anty-JAK oraz pierwszym lekiem stosowanym doustnie w terapii ZZSK i stanowi opcję terapeutyczną w ocenianej populacji chorych. Jednakże zwrócono uwagę na niepewność danych dotyczących skuteczności klinicznej leku w drugiej i kolejnych liniach leczenia oraz jego profilu bezpieczeństwa. Australijska Agencja PBAC oceniła, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy koszt leku zostanie obniżony. Dodatkowo, odnaleziono informacje o toczącym się aktualnie procesie oceny leku Rinvoq w Wielkiej Brytanii (NICE 2021) oraz Niemczech (IQWIG 2021).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021 (Australia)	Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa	Rekomendacja pozytywna Efektywność kosztowa upadacytyn bu będzie akceptowalna, gdy cena leku zostanie obniżona do najtańszego biologicznego leku przeciwrheumatycznego modyfikującego chorobę (bDMARD) w tym wskazaniu.
HAS 2021 (Francja)	Czynne zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na konwencjonalne leczenie była niewystarczająca.	Rekomendacja pozytywna Rinvoq (upadacytynib), pierwszy lek anty-JAK i pierwszy lek doustny dostępny w tym wskazaniu, stanowi nową opcję terapeutyczną w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną. Jednakże jego miejsce w terapii jest trudne do określenia w porównaniu z dostępnymi alternatywami (anty-TNF i anty-IL17). Komitet podkreśla, że lekarz przepisujący lek Rinvoq (upadacytynib) musi uwzględnić: - niepewność w zakresie skuteczności związaną z brakiem danych porównawczych w porównaniu z anty-TNFs w drugiej linii i powyżej (pacjenci nieleczeni wcześniej bDMARD) oraz brakiem danych dotyczących 3 linii lub więcej (pacjenci po niepowodzeniu bDMARD), - nieco gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z dostępnymi alternatywami, - sposób podawania i preferencje pacjenta (doustnie vs podskórnie lub dożylnie) W związku z tym Komitet zaleca, aby: - w drugiej linii leczenia (u pacjentów po niepowodzeniu terapii NLPZ i nieleczonych wcześniej bDMARD) należy preferować leki anty-TNF ze względu na brak bezpośredniego porównania i więcej danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. - w 3 linii i powyżej (pacjenci po niepowodzeniu terapii bDMARD), w przypadku niepowodzenia anty-TNF i rozważania zmiany leczenia, preferowanym lekiem powinien być lek z grupy anty-IL17, z uwagi na brak dowodów na skuteczność upadacytynibu w tej populacji chorych, w przeciwieństwie do anty-IL17. Poziom refundacji: 15%

bDMARD – leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (ang. Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib)

Według informacji odnalezionych przez analityków Agencji, produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na konwencjonalne leczenie była niewystarczająca, uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną francuskiej agencji HAS, ze wskazaniem refundacji ze środków publicznych w wysokości 15%. Odnaleziono również informacje o procesie refundacyjnym toczącym się w Wielkiej Brytanii oraz w Niemczech (rozdział 9.).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.04.2021 r., znak PLR.4500.185.2021.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 29.04.2021r.), 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 2021 r. poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rinvoq, upadacetynib, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28, tabletki, kod EAN: 08054083020334

w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. Wnioskowany poziom odpłatności – bezpłatnie, refundacja w ramach nowej grupy limitowej.

Według ChPL: *Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.*

Ponadto Rinvoq jest zarejestrowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowobiodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla upadacetynibu (UPA) wskazał wszystkie leki finansowane obecnie w programie lekowym B.36, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Jako główny komparator dla UPA wskazano sekukinumab, uzasadniając to tym, że podobnie jak UPA należy on do nowej klasy leków. Sekukinumab należy do grupy inhibitorów interleukiny zaś UPA do grupy inhibitorów kinaz janusowych, a pozostałe leki należą do grupy inhibitorów TNF, dlatego też uznano że stanowią one komparatory techniczne. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jedynym odnalezionym badaniem dla upadacetynibu (UPA) w ZZSK było badanie RCT SELECT-AXIS I, porównujące UPA z placebo (PLC) w 14-tygodniowym okresie obserwacji. Wykorzystano publikację główną van der Heijde 2019 oraz uzupełniająco: raport EMA 2020 (dane z 64-tygodniowego okresu obserwacji w otwartej fazie badania) a także abstrakty: van der Heijde 2019a, Kiltz 2020 i Deodhar 2020a.

Nie odnaleziono badań oceniających UPA względem aktywnego komparatora. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie (metaanalizę sieciową, NMA) z lekami biologicznymi: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem-pegol, golimumabem i sekukinumabem. Do NMA włączono 15 badań RCT.

O ile nie zaznaczono inaczej, opisane wyniki są istotne statystycznie (IS).

Porównanie bezpośrednie z placebo

W populacji *per protocol* szansa na uzyskanie odpowiedzi ASAS 40 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w 14-tygodniowym okresie obserwacji była 3,5-krotnie wyższa u stosujących UPA niż PLC. Odsetki osób, które osiągnęły tę odpowiedź wynosiły 56% (UPA) i 27% (PLC). Szansa uzyskania odpowiedzi ASAS 20 była 2,6-krotnie wyższa (UPA vs PLC), a częściowej remisji wg ASAS – ponad 20-krotnie wyższa.

Średnia zmiana aktywności choroby mierzona ASDAS była większa u stosujących UPA vs PLC. Średnia zmiana w ramieniu UPA była istotna klinicznie (IK). Szansa na uzyskanie IK poprawy wyrażonej ASDAS była ponad 5-krotnie wyższa dla UPA niż dla PLC.

Szansa na uzyskanie odpowiedzi BASDAI 50, tj. ≥ 50 -procentowej, istotnej klinicznie poprawy wyniku w skali BASDAI w 14-tygodniowym okresie obserwacji była 2,7-krotnie wyższa (UPA vs PLC). Ten punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 45% (UPA) i 23% (PLC) badanych.

Po 64 tygodniach (faza jednoramienna UPA) odpowiedź ASAS 40 osiągnęło 85% badanych. W tym czasie częściową remisję wg ASAS osiągnęło od 40% do 46%, a odpowiedź BASDAI 50 od 70% do 82%, w zależności od metody raportowania.

Nie stwierdzono IS różnic w jakości życia mierzonej kwestionariuszem ASQoL pomiędzy UPA i PLC.

Porównanie pośrednie z lekami biologicznymi

Nie odnaleziono danych o skuteczności praktycznej i długoterminowej.

Analiza bezpieczeństwa

W 14-tygodniowym okresie obserwacji analiza bezpieczeństwa w porównaniu z placebo nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia uwzględnionych w AKL punktów końcowych, w tym zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poważnych AEs i AEs związanych z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów celem określenia opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq (upadacetynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym. Upadacetynib (UPA) porównano z adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF) i sekukinumabem (SEK).

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA. Obliczona w ten sposób CZN wynosi [redacted] od ceny wnioskowanej [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości w większości [redacted]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, największy wpływ na wynik oszacowań [redacted] wystąpił przy uwzględnieniu:

[Redacted text block]

Główne ograniczenia analizy wnioskodawcy dotyczą:

- przyjętego horyzontu czasowego. Należy zauważyć, że w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq maksymalny czas leczenia upadacetynibem nie został określony. Według wnioskodawcy: *Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy;*

- założenia dot. kosztów podania komparatorów podawanych podskórnie – wnioskodawca przyjął, że każde podanie leku generuje koszty dla płatnika zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Jednocześnie jak wskazano w rozdz. 5.3.2 leki podawane podskórnie również mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, w związku z tym rzeczywista liczba wizyt związanych z podskórnym podaniem leków w ramach programu lekowego może zostać ograniczona do początkowej wizyty instruktażowej, co związane będzie z mniejszymi kosztami po stronie komparatorów;

- jako jedyną możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu wskazano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z załączonym projektem programu lekowego kolejną możliwością jest brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

W ramach obliczeń dodatkowych oszacowano koszty UPA i technologii opcjonalnych w przeliczeniu na 1 pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględniania danych klinicznych. Roczny koszt stosowania UPA

Wyniki oszacowań Agencji

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, z perspektywy płatnika publicznego.

Wydatki inkrementalne przyjmowały wartości od [redacted] w II. roku analizy [redacted] oraz od [redacted] w II. roku horyzontu czasowego analizy [redacted].

[redacted] zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted]

[redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących odsetka chorych stosujących wyższą dawkę leczenia podtrzymującego w polskiej populacji, [redacted]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest to, że wyznaczone oszczędności są związane z niższymi kosztami świadczeń u pacjentów stosujących upadacytynib względem komparatorów z uwagi na doustną drogę podania. Należy zaznaczyć, że założono, że każde podanie podskórne leku jest realizowane w ramach wizyty ambulatoryjnej, natomiast podanie upadacytynibu nie generuje żadnych kosztów. Należy zaznaczyć, że leki podawane podskórnie mogą być stosowane przez pacjenta samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu, a wydanie leku w tabletkach może być teoretycznie zrealizowane w ramach świadczenia ambulatoryjnego. Nie odnaleziono jednak adekwatnych danych, które umożliwiłyby zweryfikowanie założeń wnioskodawcy (szczegóły: rozdz. 5.3).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska odniosły się do proponowanych zapisów wnioskowanego programu lekowego: B.36 „Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M 45)”. W opinii ekspertek, proponowane zapisy zwiększą dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z ZZSK. Według KK w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej: *Aktualnie w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa istnieją możliwości leczenia lekami biologicznymi o 2 mechanizmach działania, podczas stosowania których możemy osiągnąć skuteczne leczenie określone jako niską aktywność choroby oceniane BASDAI i ASAS u 60% chorych. Nadal zatem około 40% chorych nie ma możliwości skutecznego leczenia tej choroby. Możliwość zastosowania leku o innym mechanizmie działania o porównywalnej albo nawet nieco większej skuteczności niż dotychczas stosowane umożliwi osiągnięcie niskiej aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u większej grupy chorych.*

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska uważa, że *Większość pacjentów będzie ten lek stosować po niepowodzeniu inhibitorów TNFalfa, mniej po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i IL-17, które były nieskuteczne i wyczerpały się możliwości terapeutyczne a choroba jest aktywna, ale będą też tacy pacjenci dla których lek powinien być stosowany jako pierwsza linia leczenia, np. czekający na zabieg operacyjny np. na endoprotezoplastykę stawu biodrowego, co jest dość często konieczne przy długotrwałej aktywnej chorobie.*

Również prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska twierdzi, że *ponieważ w przypadku terapii anty TNF i anty IL17 mamy większe doświadczenie (zarówno własne jak i więcej wieloletnich badań klinicznych oraz tzw. real life data) leki te powinny być lekami I rzutu, a JAK inhibitory, leki droższe i w przypadku których mamy mniejsze doświadczenie mogłyby stanowić leczenie II rzutu, po niepowodzeniu lub nietolerancji ww. leków.*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2021) oraz jedną pozytywną warunkową (PBAC 2021). W rekomendacji pozytywnej HAS zwraca głównie uwagę na to, że upadacytynib, jest pierwszym lekiem anty-JAK oraz pierwszym lekiem stosowanym doustnie w terapii ZZSK i stanowi opcję terapeutyczną w ocenianej populacji chorych. Jednakże zwrócono uwagę na niepewność danych dotyczących skuteczności klinicznej leku w drugiej i kolejnych liniach leczenia oraz jego profilu bezpieczeństwa. Australijska Agencja PBAC oceniła, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy koszt leku zostanie obniżony. Dodatkowo, odnaleziono informacje o toczącym się aktualnie procesie oceny leku Rinvoq w Wielkiej Brytanii (NICE 2021) oraz Niemczech (IQWiG 2021).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) 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 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono błędną informację, w oparciu o którą prawdopodobnie wyodrębniono sekukinumab jako główny komparator: Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Podobnie jak UPA należy on do nowej klasy leków biologicznych stosowanych w leczeniu ZZSK. Pozostałe leki, należące do grupy inh bitorów TNF, stanowią komparatory techniczne (APD Wnioskodawcy, s. 55). Tymczasem upadacetynib należy do innej grupy leków niż wskazano powyżej, mianowicie do celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csLMPCH) – inhibitorów kinaz janusowych (JAK).</p> <p>Zgodnie z definicją Europejskiej Agencji Leków, determinantą leku biologicznego jest substancja aktywna wytworzona przez żywy organizm. Profesjonalny opis produktu leczniczego Rinvoq dostępny na stronie producenta dowodzi, że upadacetynib jest drobnocząsteczkowym związkiem chemicznym. W związku z tym wybór głównego komparatora spośród pozostałych bLMPCH nie jest w pełni uzasadniony w analizach wnioskodawcy.</p>	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: Jak wskazano w APD lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45). W związku z tym jako komparatory dla leku Rinvoq™ w populacji chorych na ZZSK należy wskazać wszystkie leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.36, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Jako główny komparator dla UPA wskazano sekukinumab gdyż podobnie jak UPA należy on do nowej klasy leków. Sekukinumab należy do grupy inhibitorów interleukiny zaś UPA do grupy inh bitorów kinaz janusowych. Pozostałe leki należą do grupy inh bitorów TNF, dlatego też uznano że stanowią one komparatory techniczne a najbardziej uzasadnione wydaje się być odnoszenie do siebie wyników dla nowych grup leków.</p>
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>W opisanych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględniono dokumentów: NICE Pathways 2021: Managing spondyloarthritis in adults oraz The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis 2019. Dokumenty zostały opublikowane przed dniem złożenia wniosku.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca uwzględnił opis wytycznych <i>NICE Pathways 2021</i>. Dokument <i>The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis 2019</i> nie został opisany, co wnioskodawca uzasadnił potrzebą ograniczenia wytycznych do europejskich.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa upadacetynibu i jego aktywnych komparatorów. Według AKL wnioskodawcy (s. 192): W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). Przedstawione w AKL porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych nie jest wystarczające, należy wykonać tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa otrzymanych w poszczególnych badaniach włączonych do NMA przy ocenie skuteczności.</p>	?	<p>Wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną jedynie o wyniki prostego zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W AE przyjęto, że leczenie UPA nie generuje kosztu związanego z podaniem leku, gdyż zgodnie z ChPL Rinvoq upadacetynib podawany jest doustnie w formie tabletek. Należy jednak zauważyć, że przepisanie leku prawdopodobnie odbywać się będzie raz w miesiącu podczas wizyty ambulatoryjnej (opakowanie upadacetynibu zawiera 28 tabletek), której kosztów nie uwzględniono.</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: zgodnie z <i>Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2020 r. rekomenduje się „przy preskrypcji leków w ramach programów lekowych niewymagających obecności pacjenta – możliwość wydawania takiej ilości produktu leczniczego, który w opinii lekarza prowadzącego zabezpieczy terapię pacjenta na maksymalnie długi okres bez konieczności niezbędnej wizyty, jednak nie dłuższy niż 6 miesięcy” (...)</i> Biorąc pod uwagę rekomendację z wyżej przedstawionego komunikatu, częstotliwość monitorowania w programie lekowym B.36 oraz postać leku RinvoqTM (tabletki doustne), założenie o przepisywaniu upadacetynibu w ramach wizyt monitorujących należy uznać za zasadne.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w przypadku zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Pomimo zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, cena wnioskowanej technologii nie została skalkulowana względem komparatora o najkorzystniejszym stosunku osiągniętych efektów do kosztów, tj. względem najtańszego refundowanego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną adalimumab. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie opiera się na średniej cenie produktów zawierających tę substancję czynną</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: Oszacowanie cen zgodnych z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oszacowano w oparciu o aktualny na dzień złożenia wniosku Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r., który uznano za najbardziej wiarygodne źródło realnych cen za poszczególne substancje czynne stosowane w programie lekowym. Należy zaznaczyć, że w ramach komunikatów publikowanych na stronie https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia Centrala NFZ nie podaje do publicznej wiadomości informacji o wielkości refundacji (liczonej w opakowaniach) leków stosowanych w ramach programów lekowych, w związku z czym Wnioskodawca nie jest w posiadaniu innego źródła danych (niż te przedstawione w przedłożonym raporcie) pozwalające oszacować niższy koszt adalimumabu.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).</p> <p>Z uwagi na to, że w przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) nastąpiła stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia jaki obowiązywał w programie lekowym leczenia ZZSK do końca 2020 r.). Należy zauważyć, że w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego Rinvoq maksymalny czas leczenia upadacetynibem nie został określony. W związku z powyższym niezasadne wydaje się skrócenie horyzontu czasowego do 18 miesięcy</p>	?	<p>Według wnioskodawcy: Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów [...] W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjęć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.</p> <p>W związku z tym, że w przedłożonej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy (18-miesięczny) niż dożywni horyzont czasowy. Przyjęta długość horyzontu czasowego jest spójna z zapisami przedstawionymi w Wytycznych AOTMiT, a zrównanie jej z nieprzerwanym czasem leczenia w programie lekowym notowanym do końca 2020 r. jest wyłącznie jednym z jednostkowych okresów możliwych do przyjęcia w analizie (w Wytycznych AOTMiT wspomniano o przykładowym okresie 1 roku, który również testowano w analizie wrażliwości). Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy.</p> <p>W opinii analityków Agencji, przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego powoduje ewentualne niedoszacowanie kosztów AE.</p>
<p>Analiza wrażliwości AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną długość horyzont czasowego: 1 rok i 2 lata bez podania uzasadnienia, natomiast nie uwzględniono horyzontu czasowego odpowiadającego np. czasowi badań dla upadacetyn bu (64 tyg. terapii).</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: W analizie ekonomicznej testowano łącznie 3 potencjalne horyzonty czasowe: 18- miesięczny (analiza podstawowa) oraz 1-letni i 2-letni (analiza wrażliwości). Uwzględnienie dodatkowo proponowanej w uwadze 64-tygodniowej długości horyzontu czasowego byłoby jedną z możliwych do wyboru alternatyw, która zawierałaby się pomiędzy już testowanymi wariantami i nie wpłynęłaby na wnioskowanie z analizy.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 Rozporządzenia).</p> <p>Nie podano perspektywy, z której została przeprowadzona kalkulacja urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 2.</p>	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>8. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W związku z powyższym wyniki uzyskane w BIA oraz w AE wymagają uzasadnienia, bowiem: <i>W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów oraz wykorzystano dokładnie takie same oszacowania kosztów różniących jak w Analizie ekonomicznej (BIA Wnioskodawcy, s. 24).</i></p>	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>Należy zauważyć, że wydatki dla I roku scenariusza istniejącego oraz wydatki aktualne zostały oszacowane przy założeniu nieprzerwanego czasu leczenia lekami stosowanymi w programie lekowym, w związku z czym choremu odpowiadającemu na leczenie daną substancją czynną naliczono pełne koszty leczenia. Natomiast w latach 2019-2020, do których odnosi się Agencja, część spośród chorych w programie lekowym B.36 nie generowała kosztów leczenia lub wymagało poniesienia niepełnego kosztu leczenia w związku z osiągnięciem maksymalnego 18-miesięcznego okresu nieprzerwanego czasu terapii.</i></p> <p><i>Trzeba także zaznaczyć, że w horyzoncie czasowym analizy uwzględniono dynamiczny przyrost udziałów sekukinumabu względem roku 2020, tj. technologii o koszcie przewyższającym znacznie koszt leczenia inhibitorami TNF-alfa, których wykorzystanie było dotychczas dominujące w programie lekowym B.36. Ponadto w horyzoncie czasowym analizy uwzględniono znaczący przyrost populacji leczonej w programie lekowym względem lat 2019-2020.</i></p> <p>Obecne dostępne dane NFZ nie pozwalają zweryfikować wpływu zmiany zapisów PL B.36 dot. zniesienia ograniczenia czasowego. Oszacowania wnioskodawcy należałoby ocenić względem danych za pełny rok 2021 r.</p>
<p>9. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) W ramach BIA założono, że technologia wnioskowana będzie przejmować udziały wyłącznie od sekukinumabu (SEK), z pominięciem innych leków dostępnych w programie, co może prowadzić do niedoszacowania populacji oraz zaniżenia wydatków płatnika publicznego. Należy zaznaczyć, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wybór SEK jako głównego komparatora nie został wystarczająco uzasadniony (patrz pkt I Uwagi do całości analiz); - produkt leczniczy Rinvoq dostępny jest w postaci doustnych tabletek, w przeciwieństwie do dostępnych w ramach programu lekowego biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bLMPCh), co może wpływać na uzyskanie wysokiego udziału upadacetynybu w programie lekowym: Doustna forma podania może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania terapii. Jest także związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. brakiem odczynów w miejscu wstrzyknięcia) (APD Wnioskodawcy, s. 47). 	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>Do kwestii wyboru sekukinumabu jako głównego komparatora odniesiono się już w odpowiedzi na uwagę I. W analizie wpływu na budżet założono natomiast, że upadacetynyb jako druga technologia w programie lekowym B.36 niebędąca inhibitorem TNF-alfa osiągnie połowę udziałów w populacji rozpoczynających leczenie w programie od innej substancji niż inhibitor TNF-alfa oraz zmieniających terapię na inną niż inhibitor TNF-alfa. Przełoży się to na odpowiednio ponad 11% udziałów w całkowitej populacji chorych rozpoczynających leczenie w programie oraz niemal 20% udziałów w całkowitej populacji zmieniających terapię w programie lekowym B.36 po roku od objęcia refundacją upadacetynybu.</i></p> <p><i>Przyjęte udziały upadacetynybu należy skonfrontować z udziałami innych doustnych leków z klasy inhibitorów JAK osiąganymi w programach lekowych leczenia chorób reumatycznych. Zgodnie z danymi ze Sprawozdań NFZ za IV kwartał 2020 r. w całym 2020 r. baricytynyb osiągnął ok. 2,0%, a tofacytynyb ok. 3,7% udziałów w populacji chorych leczonych w programie lekowym B.33 leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (baricytynyb i tofacytynyb zostały objęte refundacją w programie B.33 we wrześniu 2019 r.). W świetle tych danych należy stwierdzić, że doustne leki z klasy inhibitorów JAK nie osiągają znaczących udziałów w programach lekowych leczenia chorób reumatycznych w pierwszych latach po objęciu refundacją, w związku z czym przyjęte w analizie założenia dotyczące udziałów upadacetynybu w programie lekowym B.36 nie powinny być uznane za zaniżone.</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>b) Należy zwrócić uwagę, że w przedstawionym projekcie programu lekowego nie wskazano, w którym miejscu ścieżki terapeutycznej miałby być zastosowany upadacytynib. W oparciu o rekomendację dla innego inhibitora kinazy janusowej – tofacytynibu, przedstawioną w wytycznych ACR/SAA, można wnioskować, że upadacytynib powinien być stosowany na końcu ścieżki terapeutycznej. W wytycznych znalazło się zalecenie, aby w razie niepowodzenia leczenia jednym inhibitorem TNF nie stosować innego inhibitora TNF, ponieważ korzystniejsze jest zastosowanie inhibitorów IL-17A (sekukinumabu lub ksekizumabu), a leki te z kolei działają lepiej niż tofacytynib (inhibitor kinazy janusowej). Zapisy te można interpretować w taki sposób, że inhibitory kinazy janusowej powinny być stosowane w ostatniej linii aktywnego leczenia. Na takie umiejscowienie ocenianej interwencji w ścieżce terapeutycznej wskazują polskie źródła. Według Medycyna Praktyczna. Interna. 2020: celowane syntetyczne (csLMPCH) – inhibitory kinaz janusowych (tofacytyn b, baricytynib, upadacytynib): stosuj w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, niezbędne wydaje się przedstawienie w analizach wnioskodawcy pełniejszego opisu założeń dotyczących umiejscowienia UPA w ścieżce terapeutycznej.</p>	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>W przedstawionym projekcie programu lekowego nie wskazano, w którym miejscu ścieżki terapeutycznej miałby być zastosowany upadacytynib, podobnie jak jakikolwiek inny lek nie posiada takiego zapisu w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B.36.</i></p> <p><i>W związku z tym nie istnieją przesłanki wskazujące na konieczność zastosowania upadacytynibu w ramach węższego zestawu ścieżek terapeutycznych w stosunku do leków refundowanych już w programie lekowym B.36. Należy także zauważyć, że w analizie wpływu na budżet precyzyjnie opisano umiejscowienie UPA na ścieżce terapeutycznej, a udziały tej substancji przyjęto oddzielnie w populacji nowych chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym (I linia leczenia) oraz populacji zmieniających terapię w programie lekowym B.36 (co najmniej II linia leczenia).</i></p> <p>Ponadto, założenia wnioskodawcy dotyczące miejsca upadacytynibu w ścieżce terapeutycznej zostały poparte przez opinie ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 3.4.2.)</p>
<p>VI. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>10. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p>a) Podany link do źródła danych w AE, z uwagi na to, że prawdopodobnie jest uszkodzony, nie pozwala na ich weryfikację: Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,28309,29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca sprawdził powtórnie poprawność podanego linku i potwierdza jego działanie w ramach przeglądarki Google Chrome czy Mozilla Firefox.</p>
<p>b) W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować. Liczebność populacji docelowej i ceny leku oszacowano w oparciu o Dane dostarczone przez Wnioskodawcę (Tab. 13, s. 28 i s. 31 BIA).</p>	TAK	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>We wskazanym na stronie 28 źródle liczebności populacji docelowej jako dane dostarczone przez Wnioskodawcę należy rozumieć obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych ze Statystyk NFZ i Sprawozdań NFZ. Źródłem danych dla cen wnioskowanej interwencji ze strony 31 są dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem refundacyjnym, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej.</i></p>
<p>c) Odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego w analizie podstawowej AE został oparty na danych dostarczonych przez Wnioskodawcę: pl k US Cosentyx 150mg vs 300mg use_PsA_AS; którego nie dołączono do raportu.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego: brak niezgodności.

Analiza kliniczna:

- Populacja włączona do AKL nie odpowiada w całości populacji określonej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz. 4. AWA.

Analiza ekonomiczna: brak niezgodności.

Analiza wpływu na budżet: brak niezgodności.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Deodhar 2020a** Deodhar A. et al., Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 1-Year Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with Open-Label Extension, *Arthritis and Rheumatology* (2020) 72:SUPPL 10 (4060-4063)
<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/> (dostęp: 23.06.2021 r.)
- Kiltz 2020** Kiltz U. et al., Improvements in global functioning and health-related quality of life and their association with disease activity and functional improvement in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib: Results from the select-axis 1 trial, *Annals of the Rheumatic Diseases* (2020) 79:SUPPL 1 (420-421)
https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/420 (dostęp: 23.06.2021 r.)
- Lee 2020** Lee Y., Song G., Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Z Rheumatol.* 2020 Dec 18
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340056/> (dostęp: 23.06.2021 r.)
- Olivera 2020** Olivera P, Lasa J, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: a Systematic Review and Meta-Analysis, *Gastroenterology* (2020)
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>. (dostęp: 23.06.2021 r.)
- SELECT-AXIS I van der Heijde 2019** Van der Heijde D., et al., Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732180/> (dostęp: 23.06.2021 r.)
- van der Heijde 2019a** Van Der Heijde D. et al., Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2/3 clinical study of patients with Active Ankylosing Spondylitis *Arthritis and Rheumatology* (2019) 71 Supplement 10 (4839-4841)
<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-multicenter-phase-2-3-clinical-study-of-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/> (dostęp: 23.06.2021 r.)
- Yates 2020** Yates M., et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis, *Arthritis&Rheumatology*, Volume73, Issue5, May 2021, Pages 779-788
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41580> (dostęp: 23.06.2021 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR/SAA/ SPARTAN 2019** American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; *Arthritis Care & Research* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
- APLAR 2018** The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations; *Int J Rheum Dis.* 2019; 22:340–356.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13510>
- ASAS-EULAR 2016** ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978 - 991

BSR 2019	The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis – 2019. Adv Rheumatol 2020 Feb 21;60(1):19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171329/
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266947/fr/rinvoq-upadacitinib-spondylarthritis-ankylosante ; data odczytu: 21.06.2021 r.
IQWIG 2021	https://www.iqwig.de/projekte/a21-16.html ; data odczytu: 21.06.2021 r.
NICE 2021	https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10735 ; data odczytu: 21.06.2021 r.
NICE 2021 Pathways	NICE Pathways 2021: Managing spondyloarthritis in adults. http://pathways.nice.org.uk/pathways/spondyloarthritis
PBAC 2021	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf ; data odczytu: 21.06.2021 r.
SFR 2018	French Society for Rheumatology, 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 85 (2018) 275 – 284. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18300083?via%3Dihub
SSR 2018	Gratacos J, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. Reumatol Clin. 2018; 14(6): 320–333. https://www.reumatologiaclinica.org/en-pdf-S2173574318301205

Pozostałe publikacje

Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, i in., How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):771-7
Booth 2020	Booth N., Hill J., Leage S., i in., Real-world experience with an IL-17A blocker in biologic-naïve and biologic-experienced radiographic and non-radiographic axSpA patients, Rheumatology, Volume 59, Issue Supplement_2, April 2020
CEESTAHC-PTR 2020	Stajszczyk M., Władysław M., Rutkowski J. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Kraków, 2020. http://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/CEESTAHC_PTR_reumatologia_analiza_1.11.2020.pdf
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)

ChPL Rinvoq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (ostatnia aktualizacja: 4.06.2021) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq#product-information-section (dostęp: 23.06.2021 r.)
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
EMA 2020	EMA, Assessment report Rinvoq 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 23.06.2021 r.)
Exarchou 2015	Exarchou S, Lie E, Lindström U, I in., Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1466-72.
FDA 2020	FDA, July - September 2020 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (dostęp: 23.06.2021 r.)
MP Interna - Zimmermann-Górska 2020	Zimmermann-Górska M. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). 10 sierpnia 2020 w: Medycyna Praktyczna. Interna. Kraków 2020. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1 .
MP Interna 2020	Spondyloartropatie w: Medycyna Praktyczna. Interna. Kraków 2020 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12 .
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.44

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.2. MAHTA. Warszawa, 08.06.2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Wersja 1.3. MAHTA. Warszawa, 08.06.2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 16.04.2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 16.04.2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA. Warszawa, 22.12.2020 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.25.2021.AM.6 z dnia 12.06.2021 r.