

Rekomendacja nr 86/2021

z dnia 9 lipca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem

Wyniki badania pierwotnego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść UPA względem PLC w zakresie uzyskania odpowiedzi ASAS 40 (pierwszorzędowy punkt końcowy), i ASAS 20, średniej zmiany aktywności choroby mierzonej wg skali ASDAS oraz uzyskania odpowiedzi BASDAI 50. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w jakości życia mierzonej kwestionariuszem ASQoL pomiędzy UPA i PLC. Przy czym należy podkreślić, że dane kliniczne dla upadacytynibu stosowanego w ZZSK są niedojrzałe, pochodzą z 14-tygodniowego okresu obserwacji. Brak jest danych dotyczących efektywności praktycznej i danych długoterminowych.

Ponadto, należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu (UPA) z aktywnymi komparatorami, aktualnie finansowanymi w programie lekowym B.36. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla alternatywnych technologii. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (NMA) wskazują na [REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa w 14-tygodniowym okresie obserwacji UPA vs PLC nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych, w tym zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poważnych AEs i AEs związanych z leczeniem.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił jako podstawową analizę minimalizacji kosztów. [REDACTED]

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z przyjętych założeń dotyczących horyzontu czasowego, kosztów podania komparatorów podawanych podskórnie oraz możliwości zaprzestania terapii po II cyklu.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [REDACTED]

Zidentyfikowano 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania UPA w leczeniu ZZSK (pozytywną – francuską HAS 2021 i pozytywną warunkową – australijską PBAC 2021). W rekomendacji PBAC wskazano, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy koszt leku zostanie obniżony.

Reasumując, należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością. Niemniej, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych możliwość zastosowania leku o innym mechanizmie działania daje szanse na osiągnięcie niskiej aktywności ZZSK u większej grupy chorych. Zatem, w ślad za stanowiskiem Rady, uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych pod warunkiem [REDACTED]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE];

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA) to 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.

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

Pprzewlekła, postępująca choroba zapalna 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).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory 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 zasadny, zgodny z odnalezionymi wytycznymi, opiniami ekspertów i uwzględniający opcje terapeutyczne finansowane w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq jest wskazany m.in. jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego z uwagi na kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu

lekowego – lek Rinvoq ma być stosowany u pacjentów z ZZSK z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono badanie pierwotne SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, randomizowane 2/3 fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo upadacytynibu (UPA) względem placebo (PLC). Okres obserwacji wynosił: 14 tygodni (porównawczy), 90 tygodni (wszyscy badani przeszli do ramienia UPA). Testowano hipotezę *superiority*. Liczba pacjentów w grupie UPA: n=93, w grupie PLC: n=94. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wykazała niskie ryzyko błędu we wszystkich ocenianych domenach.

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.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio UPA z żadnym z aktywnych komparatorów. W związku z powyższym, w przypadku technologii alternatywnych, celem przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowano 15 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej (NMA):

- 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).

Skuteczność

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

Przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS

Faza kontrolowana PLC

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SELECT-AXIS I było osiągnięcie odpowiedzi ASAS 40. W zakresie tego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie przewagę upadacytynibu 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.

Faza przedłużona

Zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* do badania SELECT-AXIS I odpowiedź ASAS 40 po 64 tygodniach osiągnęło 85% badanych, a ASAS-PR od 40% do 46%, w zależności od przyjętych założeń.

Odpowiedź na leczenie w skali ASDAS

Faza kontrolowana PLC

Porównując aktywność choroby w skali ASDAS na początku badania i po 14 tygodniach leczenia, stwierdzono istotne statystycznie 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.

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.

Faza przedłużona

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.

Odpowiedź na leczenie w skali BASDAI

Faza kontrolowana PLC

Szansa na uzyskanie co najmniej 50-procentowej poprawy wyniku w skali BASDAI (osiągnięcie punktu BASDAI 50) w 14-tygodniowym okresie obserwacji była istotnie statystycznie 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).

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 istotnej klinicznie 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.

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

Faza przedłużona

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

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.

W abstrakcie Kiltz 2020 porównano częstość występowania istotne klinicznie 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 istotnej statystycznie poprawy jakości życia była 2,1 razy większa wśród stosujących upadacytynib.

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

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

Bezpieczeństwo

Badanie SELECT-AXIS I

Faza kontrolowana PLC (van der Heijde 2019)

W badaniu SELECT-AXIS I w 14-tygodniowym okresie obserwacji nie raportowano zgonów w ramionach UPA i PLC.

Występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) odnotowano 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%).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Faza przedłużona (EMA 2020)

Wśród chorych, którzy kontynuowali leczenie UPA także nie wystąpił żaden zgon.

łącznie zaobserwowano 618 zdarzeń niepożądanych, w tym 15 skutkujących przerwaniem leczenia, 14 poważnych i 7 ciężkich.

Zestawienie wyników badań dla UPA i leków biologicznych

W zestawieniu przedstawiono częstość występowania wybranych punktów końcowych w badaniach dla upadacytynibu i komparatorów stosowanych w leczeniu ZZSK. Przy czym należy podkreślić, że dane pochodzą z niezwiązanych ze sobą badań o różnej metodycie oraz są dostępne dla różnych okresów obserwacji. W związku z powyższym zestawienie ma charakter poglądowy i odstąpiono od jego szczegółowego przedstawiania.

Dane na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Wnioskodawca przedstawił także podumowanie zawierające wybrane działania niepożądane występujące bardzo często i często na podstawie ChPL dla upadacytynibu i technologii alternatywnych. Odstąpiono od szczegółowego przedstawiania ww. podsumowania.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena efektywności praktycznej

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych dotyczących skuteczności praktycznej i długoterminowej.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują zakażenia górnych dróg oddechowych.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

Na stronach EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących upadacytynibu.

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).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość danych klinicznych dla upadacytynibu stosowanego w ZZSK.

Ponadto, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań bezpośrednio 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. Należy podkreślić, 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.

Podsumowując, wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UPA na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, zatem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rinvoq, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA wynosi od

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii upadacytynibem (Rinvoq, UPA) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA).

Założenia analizy:

- komparatory: leki refundowane w ramach PL B.36 adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF) i sekukinumab (SEK).
- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).;
- horyzont czasowy: 1,5-letni,
- uwzględnione koszty: leków oraz podania leków.

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]

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Rinvoq, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA wynosi od [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości (dla większości parametrów analizę wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszy.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wnioskodawcy dotyczą założeń w zakresie:

- 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 upadacystynibem 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.

- 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 wskazano, 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 do początkowej wizyty instruktażowej, co związane będzie z mniejszymi kosztami po stronie komparatorów.

- możliwości zaprzestania danej terapii po II cyklu

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.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ograniczenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach obliczeń dodatkowych Agencji, 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.

Roczny koszt stosowania UPA

Wyniki oszacowań Agencji

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych upadacysty (Rinvoq) w leczeniu chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: 2-letni,
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji – [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

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

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

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują 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]

wydatki inkrementalne wynoszą w odpowiednio I i II roku refundacji, natomiast w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą założeń związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów leczenia.

Należy zaznaczyć, że brak jest danych dotyczących odsetka chorych stosujących wyższą dawkę leczenia podtrzymującego w polskiej populacji,

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. Szacunki ekspertów klinicznych są

Ponadto, wyznaczone są związane z niższymi kosztami świadczeń u pacjentów stosujących upadacytynib 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 upadacytynibu nie generuje żadnych kosztów. Należy jednak 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.

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy w założonych horyzoncie czasowym (2-letnim) 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 upadacytynibem wynosi ok. . Zatem wielkość sprzedaży i koszty ponoszone przez płatnika publicznego na produkt leczniczy Rinvoq będą nadal rosnąć.

Uwagi do programu lekowego

Podsumowując, w opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję nie wniesiono propozycji zmian do poszczególnych zapisów wnioskowanego programu lekowego. Wskazano ogólne uwagi dotyczące leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego i umiejscowienia upadacytynibu w ścieżce terapeutycznej w ZZSK.

Szczegółowe komentarze ekspertów klinicznych przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej z uwagi na wykazane oszczędności w analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANE].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE Pathways 2021 (Wielka Brytania),
- American College of Rheumatology ACR/SAA/SPARTAN 2019 (USA),
- Brazilian Society of Rheumatology BSR 2019 (Brazylia),
- Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology APLAR 2018 (Azja-Pacyfik)
- French Rheumatology Society SFR 2018 (Francja)
- Spanish Society of Rheumatology SSR 2018 (Hiszpania),
- Assessment of SpondyloArthritis international Society/ European League Against Rheumatism ASAS-EULAR 2016 (międzynarodowe).

Podsumowując, 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 łuszczycowym 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 anty-TNF (lub przy przeciwskazaniach do ich stosowania), z tym że silniejszą rekomendację do stosowania w trzeciej linii mają sekukinumab i iksekizumab.

Jedynie zalecenia bezpośrednio odnoszące się do stosowania upadacytynibu 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, upadacytynib), należy stosować w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii:

- Haute Autorité de Santé HAS 2021 (Francja) - pozytywna
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2021 (Australia) – pozytywna warunkowa.

Podsumowując, w rekomendacji 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. PBAC oceniła, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy koszt leku zostanie obniżony.

Ponadto zidentyfikowano informacje o toczącym się aktualnie procesie oceny leku Rinvoq w Wielkiej Brytanii (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021) oraz w Niemczech (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2021).

[REDAKTOWANE] produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib)

Według informacji odnalezionych przez Agencję, 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%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.185.2021.11.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, EAN: 08054083020334, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.
2. Raport nr OT.4231.25.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)«”, data ukończenia: 24.06.2021 r.