



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 86/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku  
w sprawie oceny Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia  
stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod EAN: 08054083020334, w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa, że [redacted] w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej technologii lekowej nie był wyższy od kosztu najtańszego leku biologicznego dotychczas refundowanej w programie lekowym.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), jest to przewlekła, postępująca choroba zapalna, obejmująca głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, która nieleczona, prowadzi do ich stopniowego zeszywnienia. Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków jej pierwsze objawy pojawiają się przed 30.r.ż. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej, z uwagi na występujące powikłania. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności, po 10 latach trwania choroby ok. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej.*

*Według danych NFZ, liczba pacjentów ogółem leczonych w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” wyniosła w 2019 r. 3 564 osób. Program ten obejmuje inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab) oraz inhibitor IL-17 (sekukinumab).*



Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). 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.

Produkt leczniczy Rinvoq jest wskazany w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. W tym wskazaniu został on zarejestrowany przez EMA w dniu 22 stycznia 2021 r. Lek ten jest zarejestrowany także w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Postać i dawka leku to tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl.

Zgodne 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.

#### Dowody naukowe

Jedynym odnalezionym badaniem dla upadacytynibu w ZZSK jest badanie RCT SELECT AXIS I, porównujące UPA z placebo w 14-tygodniowym okresie obserwacji (publikacja główna van der Heijde 2019, raport EMA 2020 z danymi z 64 tygodniowego okresu obserwacji w otwartej fazie badania oraz abstrakty: van der Heijde 2019a, Kiltz 2020 i Deodhar 2020a), w którym udział wzięło 93 pacjentów w ramieniu UPA i 94 w ramieniu PLC. W populacji per protocol, szansa na uzyskanie odpowiedzi ASAS 40 (pierwszorzędowy punkt końcowy) 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 według 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. Szansa na uzyskanie istotnej klinicznie poprawy, wyrażonej w skali ASDAS, była ponad 5-krotnie wyższa dla UPA niż dla PLC. Szansa na uzyskanie odpowiedzi BASDAI 50 (tj.  $\geq 50$ -procentowej) istotnej klinicznie poprawy wyniku w skali BASDAI była 2,7-krotnie wyższa (UPA vs PLC). Ten punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 45% i 23% badanych.

W badaniu przewidziano przedłużoną otwartą fazę, w której chorzy z obu ramion po 14 tygodniach przechodzą na leczenie upadacytynibem. Wyniki dla 64-tygodniowego okresu obserwacji sugerują, że, w zakresie punktów końcowych istotnych klinicznie, odpowiedź na leczenie utrzymuje się na względnie stałym poziomie do końca ocenianego interwału. Odpowiedź ASAS 40 osiągnęło 85% badanych. Częściową remisję, według 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.

Przeprowadzona w badaniu analiza bezpieczeństwa, w porównaniu z placebo, nie wykazała istotnych statystycznie różnic, w tym w zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poważnych AEs oraz AEs związanych z leczeniem. Do najczęstszych AEs należały: zakażenia, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej i zaburzenia wątrobowe.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto porównanie pośrednie (metaanalizę sieciową) z lekami biologicznymi, do którego włączono 15 badań RCT. Uwzględnione zostały dane pochodzące z 14-tygodniowego okresu obserwacji dla UPA oraz od 12 do 16 tygodni obserwacji dla komparatorów. Porównanie pośrednie

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wielkość udziałów UPA w populacji leczonej w ramach PL B.36 wyniesie około [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto, przy której koszt stosowania 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]

W analizie wpływu na budżet założono, że UPA, 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. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują [redacted]

[redacted] Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Wydatki inkrementalne przyjmowały wartości [redacted] w II. roku horyzontu czasowego analizy, [redacted]

zaobserwowano w scenariuszu, w którym

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

Kolejne ograniczenie analizy wiąże się z przyjęciem niższych kosztów świadczeń u pacjentów stosujących UPA, względem komparatorów, z uwagi na doustną drogę podania. Założono, że każde podanie podskórne leku jest realizowane w ramach wizyty ambulatoryjnej, a jego podanie nie generuje żadnych kosztów. Leki podawane podskórnie mogą być jednak stosowane przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu samodzielnie, zaś wydanie leku w tabletkach może być zrealizowane także w ramach świadczenia ambulatoryjnego.

#### Główne argumenty decyzji

W świetle opinii przedłożonych przez ekspertów klinicznych aktualnie w leczeniu ZZSK istnieje możliwość stosowania leków biologicznych o dwóch mechanizmach działania, które pozwalają na skuteczne leczenie określane jako niską aktywność choroby u 60% pacjentów. Wobec pozostałych nie ma możliwości skutecznego leczenia choroby. Możliwość zastosowania leku o innym mechanizmie działania daje szansę na osiągnięcie niskiej aktywności ZZSK u większej grupy chorych. Ważna jest też droga podania leku i brak konieczności przechowywania go w niskiej lodówkowej.

Odsetek leczonych UPA w ramach programu lekowego eksperci ocenili na około 10%. Jak wskazano, większość pacjentów będzie stosować UPA 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. Ze względu na szybkie działanie UPA lek ten może być stosowany u chorych z bardzo duża aktywnością choroby, z odczuwanym silnym bólem, a ze względu na krótki okres półtrwania, korzyści ze stosowania tego leku mają osoby planujące prokreację lub chorzy z zaplanowanym zabiegiem operacyjnym (np. endoprotezoplastyką stawu biodrowego). Ze względu na większe doświadczenie, wynikające z wieloletnich badań klinicznych oraz długotrwałego stosowania, anty TNF i anty IL-17 powinny być lekami I rzutu, a inhibitory JAK mogłyby stanowić leczenie II rzutu, po niepowodzeniu lub w razie nietolerancji pozostałych leków.

Jedyne zalecenia, bezpośrednio odnoszące się do stosowania UPA w leczeniu ZZSK, odnaleziono na portalu Medycyna Praktyczna – Interna, powołującym się

na wytyczne ASAS-EULAR 2016 i ACR/SAA/SPARTAN 2019. W ich świetle celowane syntetyczne inhibitory kinaz janusowych (tofacytynib, baricytynib, upadacytynib) należy stosować w przypadku niemożności zastosowania inhibitorów TNF i IL-17 lub ich nieskuteczności.

Pozytywna rekomendacja HAS 2021 podkreśla, że upadacytynib jest pierwszym lekiem anty-JAK oraz pierwszym lekiem stosowanym doustnie w terapii ZZSK i stanowi opcję terapeutyczną w ocenianej populacji chorych. Zwrócono jednocześnie uwagę na niepewność danych dotyczących skuteczności klinicznej leku w drugiej i kolejnych liniach leczenia oraz jego profilu bezpieczeństwa. Natomiast w warunkowo pozytywnej rekomendacji australijskiej PBAC 2021 uznano, że efektywność kosztowa leku zostanie uznana za akceptowalną, gdy jego koszt zostanie obniżony do najtańszego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego chorobę (bDMARD) w tym wskazaniu. Odnaleziono ponadto informacje o toczącym się procesie oceny leku w Wielkiej Brytanii i w Niemczech.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów i ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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